022270 [illegible]

(12)特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2001年5月3日 (03.05.2001)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 01/30756 A1

(51) 国際特許分類⁷: C07D 207/12, 211/46, A61K 31/40, 31/44, A61P 7/02, 9/10

(21) 国際出願番号: PCT/JP00/07469

(22) 国際出願日: 2000年10月25日 (25.10.2000)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願平11/307192
1999年10月28日 (28.10.1999) JP

(71) 出願人 *(米国を除く全ての指定国について)*: 三共株式会社 (SANKYO COMPANY, LIMITED) [JP/JP]; 〒103-8426 東京都中央区日本橋本町3丁目5番1号 Tokyo (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 *(米国についてのみ)*: 藤本光一 (FUJIMOTO, Koichi) [JP/JP]. 浅井史敏 (ASAI, Fumitoshi) [JP/JP]. 松橋速生 (MATSUHASHI, Hayao) [JP/JP]; 〒140-8710 東京都品川区広町1丁目2番58号 三共株式会社内 Tokyo (JP).

(74) 代理人: 大野彰夫, 外(OHNO, Akio et al.); 〒140-8710 東京都品川区広町1丁目2番58号 三共株式会社内 Tokyo (JP).

(81) 指定国 *(国内)*: AU, BR, CA, CN, CZ, HU, ID, IL, IN, KR, MX, NO, NZ, PL, RU, TR, US, ZA.

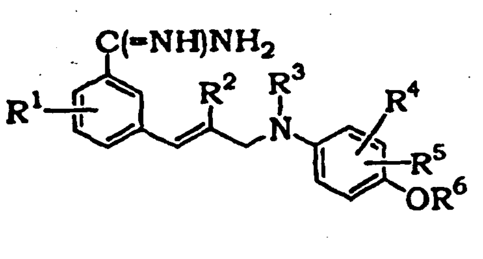
(84) 指定国 *(広域)*: ヨーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).

添付公開書類:
— 国際調査報告書

２文字コード及び他の略語については、定期発行される各*PCT*ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: BENZAMIDINE DERIVATIVES

(54) 発明の名称: ベンズアミジン誘導体



(I)

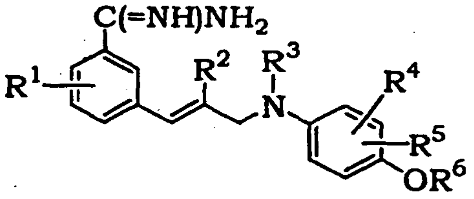
(57) Abstract: Benzamidine derivatives of general formula (I) or pharmacologically acceptable salts thereof exhibit excellent inhibitory activity against activated blood coagulation factor X and are useful as therapeutic or preventive drugs for diseases related to blood coagulation. In said formula, R^1 is hydrogen, halogeno, alkyl, or hydroxyl; R^2 is hydrogen, halogeno, or alkyl; R^3 is hydrogen, optionally substituted alkyl, aralkyl, optionally substituted alkanoyl, or optionally substituted alkylsulfonyl; R^4 and R^5 are each independently hydrogen, halogeno, optionally substituted alkyl, alkoxy, carbonyl, alkoxycarbonyl, or optionally substituted carbamoyl; and R^6 is substituted pyrrolidine or substituted piperidine.

[続葉有]

WO 01/30756 A1

(57) 要約:

一般式



(I)

［式中、R¹は、水素原子、ハロゲン原子、アルキル基又は水酸基を示し、R²は、水素原子、ハロゲン原子又はアルキル基を示し、R³は、水素原子、置換可アルキル基、アラルキル基、置換可アルカノイル基又は置換可アルキルスルホニル基を示し、R⁴及びR⁵は、同一又は異なって、水素原子、ハロゲン原子、置換可アルキル基、アルコキシ基、カルボキシル基、アルコキシカルボニル基又は置換可カルバモイル基を示し、R⁶は、置換ピロリジン又は置換ピペリジンを示す。］を有するベンズアミジン誘導体又はその薬理上許容される塩は、優れた活性化血液凝固第Ｘ因子阻害作用を有し、血液凝固性疾患の治療薬又は予防薬として有用である。

明　細　書

ベンズアミジン誘導体

［技術分野］

本発明は、優れた活性化血液凝固第Ｘ因子阻害作用を有するベンズアミジン誘導体又はその薬理上許容される塩、それらを含有する血液凝固性疾患の治療又は予防の為の組成物、血液凝固性疾患の治療又は予防の為の医薬を製造する為のそれらの使用、それらの薬理的な有効量を温血動物に投与することによる血液凝固性疾患の治療方法又は予防方法、或いは、それらの製造方法に関する。

［背景技術］

近年、人口の高齢化により、加齢に伴う循環器疾患の増加が目立っている。その中でも、脳梗塞、心筋梗塞、末梢循環障害などの血栓性疾患は、直接死因に結び付くばかりでなく、患者の予後の悪さ、生活に対する制限など個人的、社会的負担を多く強いることになる。これら血栓症に対する治療法として、抗凝固療法は今後ますます重要性が増すと考えられる。

血液の凝固は、何らかの刺激に起因して活性化される酵素反応の多段階増幅過程を経て、最終的に活性化されたトロンビンが、可溶性血漿蛋白であるフィブリノーゲンを限定分解し、フィブリンを生成することにより生じる。フィブリンは不溶性蛋白で凝塊を形成する。この過程は血液凝固カスケードとして知られ、内因系および外因系の２つの経路が有り、それぞれの経路は、血液凝固第Ｘ因子を活性化して合流する。以上のように、生成した活性化血液凝固第Ｘ因子は、血液凝固カスケードの重要な位置を占める酵素で、最終的には、２価カルシウムイオン、リン脂質及び活性化血液凝固第Ｖ因子等と複合体をつくり、プロトロンビンをトロンビンに効率良く転換し、血液凝固反応を促進させる［例えば、プリンシプルズ・オブ・バイオケミストリー：マーマリアン・バイオケミストリー，第７版（１９８３年）［E. L. Smith, A. White et al, 'Principles of Biochemistry: Mammalian Biochemistry 7th edition' McGraw-Hill, Inc. (1983)]等]。

現在、抗凝固薬としてはワルファリンや抗トロンビン剤が知られ、使用されている。しかし、ワルファリンは経口の抗血栓薬として汎用されてはいるが、ビタミンK拮抗物質であり、食事や、併用薬剤との相互作用がしばしば見られるなど抗凝固能のコントロールが難しいことが知られている［例えば、クリニカル・ファーマコカイネティックス，第３０巻，第４１６頁（１９９６年）[Clin. Pharmacokinet., 30, 416 (1996)]等]。また、現在の抗トロンビン剤は、薬効に伴う副作用の出血傾向が観察されることから、新たな抗凝固薬の開発が望まれている。活性化血液凝固第Ｘ因子はトロンビンの生成に直接関与し、その阻害剤は抗凝固作用を示すことが知られており、新規の抗凝固剤として可能性が示唆されている［例えば、ドラッグズ，第４９巻，第８５６頁（１９９５年）[Drugs, 49, 856 (1995)]等]。

ところで、競合拮抗型の活性化血液凝固第Ｘ因子阻害剤として、特開平５－２０８９４６号（ＥＰ５４００５１）、ＷＯ９６／１６９４０（ＥＰ７９８２９５）又はＷＯ００／４７５５３には、芳香族アミジン誘導体又はアミジノナフチル誘導体が記載されている。また、ＷＯ９８／３１６６１（ＥＰ９７６７２２）には、例えば、Ｎ－［４－［１－アセトイミドイル－４－ピペリジルオキシ］フェニル］－Ｎ－［２－（３－アミジノフェノキシ）エチル］スルファモイル酢酸　２トリフルオロ酢酸塩等のベンズアミジン誘導体が記載されている。

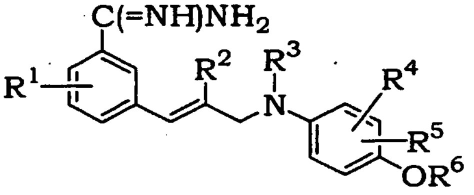
［発明の開示］

本発明者等は、優れた活性化血液凝固第Ｘ因子阻害作用を有する化合物の開発を目指し、種々のベンズアミジン誘導体の薬理活性について、長年に亘り、鋭意研究を行った結果、特異な構造を有するベンズアミジン誘導体が、優れた活性化血液凝固第Ｘ因子阻害作用を有し、トリプシン阻害作用を示さないため、それに起因する副作用が無く、血液凝固性疾患の予防薬又は治療薬（特に治療薬）として有用であることを見

出し、本発明を完成するに至った。

本発明は、優れた活性化血液凝固第X因子阻害作用を有するベンズアミジン誘導体又はその薬理上許容される塩、それらを含有する血液凝固性疾患の治療又は予防の為の組成物、血液凝固性疾患の治療又は予防の為の医薬を製造する為のそれらの使用、それらの薬理的な有効量を温血動物に投与することによる血液凝固性疾患の治療方法又は予防方法、或いは、それらの製造方法に関する。

本発明のベンズアミジン誘導体は、一般式



(I)

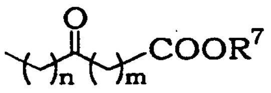
を有する。

上記式中、

R^1は、水素原子、ハロゲン原子、C_1-C_6アルキル基又は水酸基を示し、

R^2は、水素原子、ハロゲン原子又はC_1-C_6アルキル基を示し、

R^3は、水素原子；C_1-C_6アルキル基；水酸基、カルボキシル基若しくは（C_1-C_6アルコキシ）カルボニル基で置換されたC_1-C_6アルキル基；一般式



(II)

（式中、R^7は、C_1-C_6アルキル基を示し、m及びnは、同一又は異なって、1乃至6の整数を示す。）を有する基；C_7-C_{15}アラルキル基；C_1-C_6アルカノイル基；

ヒドロキシC_2-C_6アルカノイル基；C_1-C_6アルキルスルホニル基；又は、（C_1-C_6アルコキシ）カルボニル基若しくはカルボキシル基で置換されたC_1-C_6アルキルスルホニル基を示し、

R^4及びR^5は、同一又は異なって、水素原子、ハロゲン原子、C_1-C_6アルキル基、ハロゲノC_1-C_6アルキル基、C_1-C_6アルコキシ基、カルボキシル基、（C_1-C_6アルコキシ）カルボニル基、カルバモイル基、（C_1-C_6アルキル）カルバモイル基又はジ（C_1-C_6アルキル）カルバモイル基を示し、

R^6は、１－アセトイミドイルピロリジン－３－イル基又は１－アセトイミドイルピペリジン－４－イル基を示す。

また、本発明の血液凝固性疾患の治療薬又は予防薬の有効成分は、一般式（Ｉ）を有するベンズアミジン誘導体である。

上記一般式（Ｉ）に於て、R^1の定義に於ける「ハロゲン原子」は、例えば、弗素原子、塩素原子、臭素原子又は沃素原子であり得、好適には弗素原子、塩素原子又は臭素原子であり、更に好適には、弗素原子又は塩素原子であり、特に好適には弗素原子である。

上記に於て、R^1の定義に於ける「C_1-C_6アルキル基」は、例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、ｓ－ブチル基、ｔ－ブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、２－メチルブチル基、ネオペンチル基、１－エチルプロピル基、ヘキシル基、４－メチルペンチル基、３－メチルペンチル基、２－メチルペンチル基、１－メチルペンチル基、３，３－ジメチルブチル基、２，２－ジメチルブチル基、１，１－ジメチルブチル基、１，２－ジメチルブチル基、１，３－ジメチルブチル基、２，３－ジメチルブチル基又は２－エチルブチル基のような、炭素数１乃至６個の直鎖又は分枝鎖アルキル基であり、好適にはC_1-C_4アルキル基であり、更に好適にはメチル基又はエチル基であり、特に好適にはメチル基である。

上記に於いて、R^2の定義に於ける「ハロゲン原子」は、例えば、前記R^1で定義したものと同意義であり得、好適には弗素原子又は塩素原子であり、特に好適には弗素原子である。

上記に於いて、R^2の定義に於ける「C_1-C_6アルキル基」は、例えば、前記R^1で定義したものと同意義であり得、好適にはC_1-C_4アルキル基であり、更に好適にはメチル基又はエチル基であり、特に好適にはメチル基である。

上記に於いて、R^3の定義に於ける「C_1-C_6アルキル基」及び「水酸基、カルボキシル基若しくは（C_1-C_6アルコキシ）カルボニル基で置換されたC_1-C_6アルキル基」の「C_1-C_6アルキル基」部分は、例えば、前記R^1で定義したものと同意義であり得、「C_1-C_6アルキル基」は、好適にはC_1-C_4アルキル基であり、更に好適にはメチル基、エチル基又はイソプロピル基であり、特に好適にはイソプロピル基である。他方、「水酸基、カルボキシル基若しくは（C_1-C_6アルコキシ）カルボニル基で置換されたC_1-C_6アルキル基」の「C_1-C_6アルキル基」部分は、好適にはC_1-C_4アルキル基であり、更に好適にはメチル基又はエチル基であり、特に好適にはメチル基である。

上記に於いて、R^3の定義に於ける「水酸基、カルボキシル基若しくは（C_1-C_6アルコキシ）カルボニル基で置換されたC_1-C_6アルキル基」の置換基及び「（C_1-C_6アルコキシ）カルボニル基若しくはカルボキシル基で置換されたC_1-C_6アルキルスルホニル基」の置換基の定義に於ける「（C_1-C_6アルコキシ）カルボニル基」は、例えば、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基、イソプロポキシカルボニル基、ブトキシカルボニル基、イソブトキシカルボニル基、ｓ－ブトキシカルボニル基、ｔ－ブトキシカルボニル基、ペンチルオキシカルボニル基、イソペンチルオキシカルボニル基、２－メチルブトキシカルボニル基、ネオペンチルオキシカルボニル基、１－エチルプロポキシカルボニル基、ヘキシルオキシカルボニル基、４－メチルペンチルオキシカルボニル基、３－メチルペンチルオキシ

カルボニル基、2－メチルペンチルオキシカルボニル基、1－メチルペンチルオキシカルボニル基、3，3－ジメチルブトキシカルボニル基、2，2－ジメチルブトキシカルボニル基、1，1－ジメチルブトキシカルボニル基、1，2－ジメチルブトキシカルボニル基、1，3－ジメチルブトキシカルボニル基、2，3－ジメチルブトキシカルボニル基又は2－エチルブトキシカルボニル基のような、炭素数1乃至6個の直鎖又は分枝鎖アルコキシ基がカルボニル基に結合した基であり、好適には（C_1-C_4アルコキシ）カルボニル基であり、更に好適にはメトキシカルボニル基又はエトキシカルボニル基であり、特に好適にはエトキシカルボニル基である。

上記に於いて、R^3の定義に於ける「水酸基、カルボキシル基若しくは（C_1-C_6アルコキシ）カルボニル基で置換されたC_1-C_6アルキル基」は、例えば、ヒドロキシメチル基、1－ヒドロキシエチル基、2－ヒドロキシエチル基、1－ヒドロキシプロピル基、2－ヒドロキシプロピル基、3－ヒドロキシプロピル基、1－ヒドロキシブチル基、2－ヒドロキシブチル基、3－ヒドロキシブチル基、4－ヒドロキシブチル基、5－ヒドロキシペンチル基若しくは6－ヒドロキシヘキシル基、カルボキシメチル基、1－カルボキシエチル基、2－カルボキシエチル基、1－カルボキシプロピル基、2－カルボキシプロピル基、3－カルボキシプロピル基、1－カルボキシブチル基、2－カルボキシブチル基、3－カルボキシブチル基、4－カルボキシブチル基、5－カルボキシペンチル基若しくは6－カルボキシヘキシル基、メトキシカルボニルメチル基、エトキシカルボニルメチル基、プロポキシカルボニルメチル基、イソプロポキシカルボニルメチル基、ブトキシカルボニルメチル基、イソブトキシカルボニルメチル基、s－ブトキシカルボニルメチル基、t－ブトキシカルボニルメチル基、ペンチルオキシカルボニルメチル基、イソペンチルオキシカルボニルメチル基、2－メチルブトキシカルボニルメチル基、ネオペンチルオキシカルボニルメチル基、1－エチルプロポキシカルボニルメチル基、ヘキシルオキシカルボニルメチル基、4－メチルペンチルオキシカルボニルメチル基、3－メチルペンチルオキシカルボニルメチル基、2－メチルペンチルオキシカルボニルメチル基、1－メチルペンチルオキシカルボニルメチル基、3，3－ジメチルブトキシカルボニルメチル基、2，2－ジメチル

ブトキシカルボニルメチル基、１，１－ジメチルブトキシカルボニルメチル基、１，２－ジメチルブトキシカルボニルメチル基、１，３－ジメチルブトキシカルボニルメチル基、２，３－ジメチルブトキシカルボニルメチル基、２－エチルブトキシカルボニルメチル基、１－（メトキシカルボニル）エチル基、１－（エトキシカルボニル）エチル基、１－（プロポキシカルボニル）エチル基、１－（イソプロポキシカルボニル）エチル基、１－（ブトキシカルボニル）エチル基、１－（イソブトキシカルボニル）エチル基、１－（ｓ－ブトキシカルボニル）エチル基、１－（ｔ－ブトキシカルボニル）エチル基、１－（ペンチルオキシカルボニル）エチル基、１－（イソペンチルオキシカルボニル）エチル基、１－（２－メチルブトキシカルボニル）エチル基、１－（ネオペンチルオキシカルボニル）エチル基、１－（１－エチルプロポキシカルボニル）エチル基、１－（ヘキシルオキシカルボニル）エチル基、１－（４－メチルペンチルオキシカルボニル）エチル基、１－（３－メチルペンチルオキシカルボニル）エチル基、１－（２－メチルペンチルオキシカルボニル）エチル基、１－（１－メチルペンチルオキシカルボニル）エチル基、１－（３，３－ジメチルブトキシカルボニル）エチル基、１－（２，２－ジメチルブトキシカルボニル）エチル基、１－（１，１－ジメチルブトキシカルボニル）エチル基、１－（１，２－ジメチルブトキシカルボニル）エチル基、１－（１，３－ジメチルブトキシカルボニル）エチル基、１－（２，３－ジメチルブトキシカルボニル）エチル基、１－（２－エチルブトキシカルボニル）エチル基、２－（メトキシカルボニル）エチル基、２－（エトキシカルボニル）エチル基、２－（プロポキシカルボニル）エチル基、２－（イソプロポキシカルボニル）エチル基、２－（ブトキシカルボニル）エチル基、２－（イソブトキシカルボニル）エチル基、２－（ｓ－ブトキシカルボニル）エチル基、２－（ｔ－ブトキシカルボニル）エチル基、２－（ペンチルオキシカルボニル）エチル基、２－（イソペンチルオキシカルボニル）エチル基、２－（２－メチルブトキシカルボニル）エチル基、２－（ネオペンチルオキシカルボニル）エチル基、２－（１－エチルプロポキシカルボニル）エチル基、２－（ヘキシルオキシカルボニル）エチル基、２－（４－メチルペンチルオキシカルボニル）エチル基、２－（３－メチルペンチルオキシカルボニル）エチル基、２－（２－メチルペンチルオキシカルボニル）エチル基、２－（１－メチル

ペンチルオキシカルボニル）エチル基、２－（３，３－ジメチルブトキシカルボニル）エチル基、２－（２，２－ジメチルブトキシカルボニル）エチル基、２－（１，１－ジメチルブトキシカルボニル）エチル基、２－（１，２－ジメチルブトキシカルボニル）エチル基、２－（１，３－ジメチルブトキシカルボニル）エチル基、２－（２，３－ジメチルブトキシカルボニル）エチル基、２－（２－エチルブトキシカルボニル）エチル基、３－（メトキシカルボニル）プロピル基、３－（エトキシカルボニル）プロピル基、３－（プロポキシカルボニル）プロピル基、３－（イソプロポキシカルボニル）プロピル基、３－（ブトキシカルボニル）プロピル基、３－（イソブトキシカルボニル）プロピル基、３－（ｓ－ブトキシカルボニル）プロピル基、３－（ｔ－ブトキシカルボニル）プロピル基、３－（ペンチルオキシカルボニル）プロピル基、３－（イソペンチルオキシカルボニル）プロピル基、３－（ヘキシルオキシカルボニル）プロピル基、４－（メトキシカルボニル）ブチル基、４－（エトキシカルボニル）ブチル基、４－（プロポキシカルボニル）ブチル基、４－（イソプロポキシカルボニル）ブチル基、４－（ブトキシカルボニル）ブチル基、４－（イソブトキシカルボニル）ブチル基、４－（ｓ－ブトキシカルボニル）ブチル基、４－（ｔ－ブトキシカルボニル）ブチル基、４－（ペンチルオキシカルボニル）ブチル基、４－（イソペンチルオキシカルボニル）ブチル基、４－（ヘキシルオキシカルボニル）ブチル基、５－（メトキシカルボニル）ペンチル基、５－（エトキシカルボニル）ペンチル基、５－（プロポキシカルボニル）ペンチル基、５－（ブトキシカルボニル）ペンチル基、５－（ペンチルオキシカルボニル）ペンチル基、５－（ヘキシルオキシカルボニル）ペンチル基、６－（メトキシカルボニル）ヘキシル基、６－（エトキシカルボニル）ヘキシル基、６－（プロポキシカルボニル）ヘキシル基、６－（ブトキシカルボニル）ヘキシル基、６－（ペンチルオキシカルボニル）ヘキシル基又は６－（ヘキシルオキシカルボニル）ヘキシル基のような、水酸基、カルボキシル基若しくは前記（C_1-C_6アルコキシ）カルボニル基が、前記C_1-C_6アルキル基に結合した基であり得、好適には、ヒドロキシC_1-C_4アルキル基、カルボキシC_1-C_4アルキル基又は（C_1-C_4アルコキシ）カルボニル（C_1-C_4アルキル）基であり、更に好適には、ヒドロキシC_1-C_4アルキル基又は（C_1-C_4アルコキシ）カルボニルメチル基であり、より更に

好適には、２－ヒドロキシエチル基、カルボキシメチル基、メトキシカルボニルメチル基、エトキシカルボニルメチル基、プロポキシカルボニルメチル基又はブトキシカルボニルメチル基であり、特に好適には、２－ヒドロキシエチル基、カルボキシメチル基、メトキシカルボニルメチル基又はエトキシカルボニルメチル基であり、最も好適には、カルボキシメチル基又はエトキシカルボニルメチル基である。

上記一般式（ＩＩ）に於いて、R^7の定義に於ける「C_1-C_6アルキル基」は、例えば、前記R^1で定義したものと同意義であり得、好適にはC_1-C_4アルキル基であり、更に好適にはメチル基又はエチル基であり、特に好適にはエチル基である。

上記に於いて、ｍは好適には１乃至４の整数であり、更に好適には１又は２である。

上記に於いて、ｎは好適には１乃至４の整数であり、更に好適には１又は２である。

上記一般式（Ｉ）に於いて、R^3の定義に於ける「C_7-C_{15}アラルキル基」は、例えば、ベンジル基、ナフチルメチル基、インデニルメチル基、フェナンスレニルメチル基、アントラセニルメチル基、ジフェニルメチル基、フェネチル基、ナフチルエチル基、フェニルプロピル基、ナフチルプロピル基、フェニルブチル基、ナフチルブチル基、フェニルペンチル基、ナフチルペンチル基又はフェニルヘキシル基のような、炭素数６乃至１４個の芳香族炭化水素基の１又は２個が、前記「C_1-C_6アルキル基」に結合した基であり得、好適には、ベンジル基、ナフチルメチル基、ジフェニルメチル基又はフェネチル基であり、更に好適には、ベンジル基又はフェネチル基であり、特に好適にはベンジル基である。

上記に於いて、R^3の定義に於ける「C_1-C_6アルカノイル基」は、例えば、ホルミル基、アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、イソブチリル基、ピバロイル基、バレリル基、イソバレリル基又はヘキサノイル基のような炭素数１乃至６個の直鎖又は分枝鎖のアルカノイル基であり、好適には、C_1-C_4アルカノイル基であり、更に

好適には、ホルミル基又はアセチル基であり、特に好適にはアセチル基である。

上記に於いて、R^3の定義に於ける「ヒドロキシC_2-C_6アルカノイル基」は、例えば、ヒドロキシアセチル基、２－ヒドロキシプロピオニル基、３－ヒドロキシプロピオニル基、４－ヒドロキシブチリル基、５－ヒドロキシバレリル基又は６－ヒドロキシヘキサノイル基のような、水酸基が前記「C_1-C_6アルカノイル基」に結合した基であり得、好適にはヒドロキシアセチル基、３－ヒドロキシプロピオニル基又は４－ヒドロキシブチリル基であり、特に好適にはヒドロキシアセチル基である。

上記に於いて、R^3の定義に於ける「C_1-C_6アルキルスルホニル基」は、例えば、メタンスルホニル基、エタンスルホニル基、プロパンスルホニル基、イソプロパンスルホニル基、ブタンスルホニル基、イソブタンスルホニル基、ペンタンスルホニル基、イソペンタンスルホニル基、ネオペンタンスルホニル基、ヘキサンスルホニル基又はイソヘキサンスルホニル基のような、前記「C_1-C_6アルキル基」がスルホニル基に結合した基であり得、好適にはメタンスルホニル基、エタンスルホニル基、プロパンスルホニル基、ブタンスルホニル基、ペンタンスルホニル基又はヘキサンスルホニル基であり、更に好適には、メタンスルホニル基、エタンスルホニル基又はブタンスルホニル基であり、特に好適にはエタンスルホニル基である。

上記に於いて、R^3の定義に於ける「(C_1-C_6アルコキシ) カルボニル基若しくはカルボキシル基で置換されたC_1-C_6アルキルスルホニル基」は、例えば、メトキシカルボニルメタンスルホニル基、エトキシカルボニルメタンスルホニル基、プロポキシカルボニルメタンスルホニル基、イソプロポキシカルボニルメタンスルホニル基、ブトキシカルボニルメタンスルホニル基、イソブトキシカルボニルメタンスルホニル基、ｓ－ブトキシカルボニルメタンスルホニル基、ｔ－ブトキシカルボニルメタンスルホニル基、ペンチルオキシカルボニルメタンスルホニル基、イソペンチルオキシカルボニルメタンスルホニル基、２－メチルブトキシカルボニルメタンスルホニル基、ネオペンチルオキシカルボニルメタンスルホニル基、１－エチルプロポキシカルボニ

ルメタンスルホニル基、ヘキシルオキシカルボニルメタンスルホニル基、４－メチルペンチルオキシカルボニルメタンスルホニル基、３－メチルペンチルオキシカルボニルメタンスルホニル基、２－メチルペンチルオキシカルボニルメタンスルホニル基、１－メチルペンチルオキシカルボニルメタンスルホニル基、３，３－ジメチルブトキシカルボニルメタンスルホニル基、２，２－ジメチルブトキシカルボニルメタンスルホニル基、１，１－ジメチルブトキシカルボニルメタンスルホニル基、１，２－ジメチルブトキシカルボニルメタンスルホニル基、１，３－ジメチルブトキシカルボニルメタンスルホニル基、２，３－ジメチルブトキシカルボニルメタンスルホニル基、２－エチルブトキシカルボニルメタンスルホニル基、１－（メトキシカルボニル）エタンスルホニル基、１－（エトキシカルボニル）エタンスルホニル基、１－（プロポキシカルボニル）エタンスルホニル基、１－（イソプロポキシカルボニル）エタンスルホニル基、１－（ブトキシカルボニル）エタンスルホニル基、１－（イソブトキシカルボニル）エタンスルホニル基、１－（ｓ－ブトキシカルボニル）エタンスルホニル基、１－（ｔ－ブトキシカルボニル）エタンスルホニル基、１－（ペンチルオキシカルボニル）エタンスルホニル基、１－（イソペンチルオキシカルボニル）エタンスルホニル基、１－（２－メチルブトキシカルボニル）エタンスルホニル基、１－（ネオペンチルオキシカルボニル）エタンスルホニル基、１－（１－エチルプロポキシカルボニル）エタンスルホニル基、１－（ヘキシルオキシカルボニル）エタンスルホニル基、１－（４－メチルペンチルオキシカルボニル）エタンスルホニル基、１－（３－メチルペンチルオキシカルボニル）エタンスルホニル基、１－（２－メチルペンチルオキシカルボニル）エタンスルホニル基、１－（１－メチルペンチルオキシカルボニル）エタンスルホニル基、１－（３，３－ジメチルブトキシカルボニル）エタンスルホニル基、１－（２，２－ジメチルブトキシカルボニル）エタンスルホニル基、１－（１，１－ジメチルブトキシカルボニル）エタンスルホニル基、１－（１，２－ジメチルブトキシカルボニル）エタンスルホニル基、１－（１，３－ジメチルブトキシカルボニル）エタンスルホニル基、１－（２，３－ジメチルブトキシカルボニル）エタンスルホニル基、１－（２－エチルブトキシカルボニル）エタンスルホニル基、２－（メトキシカルボニル）エタンスルホニル基、２－（エトキシカルボニル）エタンス

ルホニル基、２－（プロポキシカルボニル）エタンスルホニル基、２－（イソプロポキシカルボニル）エタンスルホニル基、２－（ブトキシカルボニル）エタンスルホニル基、２－（イソブトキシカルボニル）エタンスルホニル基、２－（ｓ－ブトキシカルボニル）エタンスルホニル基、２－（ｔ－ブトキシカルボニル）エタンスルホニル基、２－（ペンチルオキシカルボニル）エタンスルホニル基、２－（イソペンチルオキシカルボニル）エタンスルホニル基、２－（２－メチルブトキシカルボニル）エタンスルホニル基、２－（ネオペンチルオキシカルボニル）エタンスルホニル基、２－（１－エチルプロポキシカルボニル）エタンスルホニル基、２－（ヘキシルオキシカルボニル）エタンスルホニル基、２－（４－メチルペンチルオキシカルボニル）エタンスルホニル基、２－（３－メチルペンチルオキシカルボニル）エタンスルホニル基、２－（２－メチルペンチルオキシカルボニル）エタンスルホニル基、２－（１－メチルペンチルオキシカルボニル）エタンスルホニル基、２－（３，３－ジメチルブトキシカルボニル）エタンスルホニル基、２－（２，２－ジメチルブトキシカルボニル）エタンスルホニル基、２－（１，１－ジメチルブトキシカルボニル）エタンスルホニル基、２－（１，２－ジメチルブトキシカルボニル）エタンスルホニル基、２－（１，３－ジメチルブトキシカルボニル）エタンスルホニル基、２－（２，３－ジメチルブトキシカルボニル）エタンスルホニル基、２－（２－エチルブトキシカルボニル）エタンスルホニル基、１－（メトキシカルボニル）プロパンスルホニル基、１－（エトキシカルボニル）プロパンスルホニル基、１－（プロポキシカルボニル）プロパンスルホニル基、１－（ブトキシカルボニル）プロパンスルホニル基、１－（ペンチルオキシカルボニル）プロパンスルホニル基、１－（ヘキシルオキシカルボニル）プロパンスルホニル基、２－（メトキシカルボニル）プロパンスルホニル基、２－（エトキシカルボニル）プロパンスルホニル基、２－（プロポキシカルボニル）プロパンスルホニル基、２－（ブトキシカルボニル）プロパンスルホニル基、２－（ペンチルオキシカルボニル）プロパンスルホニル基、２－（ヘキシルオキシカルボニル）プロパンスルホニル基、３－（メトキシカルボニル）プロパンスルホニル基、３－（エトキシカルボニル）プロパンスルホニル基、３－（プロポキシカルボニル）プロパンスルホニル基、３－（イソプロポキシカルボニル）プロパンスルホニル基、３－（ブトキシ

カルボニル）プロパンスルホニル基、３－（イソブトキシカルボニル）プロパンスルホニル基、３－（ｓ－ブトキシカルボニル）プロパンスルホニル基、３－（ｔ－ブトキシカルボニル）プロパンスルホニル基、３－（ペンチルオキシカルボニル）プロパンスルホニル基、３－（イソペンチルオキシカルボニル）プロパンスルホニル基、３－（２－メチルブトキシカルボニル）プロパンスルホニル基、３－（ネオペンチルオキシカルボニル）プロパンスルホニル基、３－（１－エチルプロポキシカルボニル）プロパンスルホニル基、３－（ヘキシルオキシカルボニル）プロパンスルホニル基、３－（４－メチルペンチルオキシカルボニル）プロパンスルホニル基、３－（３－メチルペンチルオキシカルボニル）プロパンスルホニル基、３－（２－メチルペンチルオキシカルボニル）プロパンスルホニル基、３－（１－メチルペンチルオキシカルボニル）プロパンスルホニル基、３－（３，３－ジメチルブトキシカルボニル）プロパンスルホニル基、３－（２，２－ジメチルブトキシカルボニル）プロパンスルホニル基、３－（１，１－ジメチルブトキシカルボニル）プロパンスルホニル基、３－（１，２－ジメチルブトキシカルボニル）プロパンスルホニル基、３－（１，３－ジメチルブトキシカルボニル）プロパンスルホニル基、３－（２，３－ジメチルブトキシカルボニル）プロパンスルホニル基、３－（２－エチルブトキシカルボニル）プロパンスルホニル基、２－メトキシカルボニル－１－メチルエタンスルホニル基、２－エトキシカルボニル－１－メチルエタンスルホニル基、２－プロポキシカルボニル－１－メチルエタンスルホニル基、２－ブトキシカルボニル－１－メチルエタンスルホニル基、１－（メトキシカルボニル）ブタンスルホニル基、１－（エトキシカルボニル）ブタンスルホニル基、１－（プロポキシカルボニル）ブタンスルホニル基、１－（ブトキシカルボニル）ブタンスルホニル基、１－（ペンチルオキシカルボニル）ブタンスルホニル基、１－（ヘキシルオキシカルボニル）ブタンスルホニル基、２－（メトキシカルボニル）ブタンスルホニル基、２－（エトキシカルボニル）ブタンスルホニル基、２－（プロポキシカルボニル）ブタンスルホニル基、２－（ブトキシカルボニル）ブタンスルホニル基、２－（ペンチルオキシカルボニル）ブタンスルホニル基、２－（ヘキシルオキシカルボニル）ブタンスルホニル基、３－（メトキシカルボニル）ブタンスルホニル基、３－（エトキシカルボニル）ブタンスルホニル基、３－（プロポキシ

カルボニル）ブタンスルホニル基、3－（ブトキシカルボニル）ブタンスルホニル基、3－（ペンチルオキシカルボニル）ブタンスルホニル基、3－（ヘキシルオキシカルボニル）ブタンスルホニル基、4－（メトキシカルボニル）ブタンスルホニル基、4－（エトキシカルボニル）ブタンスルホニル基、4－（プロポキシカルボニル）ブタンスルホニル基、4－（イソプロポキシカルボニル）ブタンスルホニル基、4－（ブトキシカルボニル）ブタンスルホニル基、4－（イソブトキシカルボニル）ブタンスルホニル基、4－（s－ブトキシカルボニル）ブタンスルホニル基、4－（t－ブトキシカルボニル）ブタンスルホニル基、4－（ペンチルオキシカルボニル）ブタンスルホニル基、4－（イソペンチルオキシカルボニル）ブタンスルホニル基、4－（2－メチルブトキシカルボニル）ブタンスルホニル基、4－（ネオペンチルオキシカルボニル）ブタンスルホニル基、4－（1－エチルプロポキシカルボニル）ブタンスルホニル基、4－（ヘキシルオキシカルボニル）ブタンスルホニル基、4－（4－メチルペンチルオキシカルボニル）ブタンスルホニル基、4－（3－メチルペンチルオキシカルボニル）ブタンスルホニル基、4－（2－メチルペンチルオキシカルボニル）ブタンスルホニル基、4－（1－メチルペンチルオキシカルボニル）ブタンスルホニル基、4－（3，3－ジメチルブトキシカルボニル）ブタンスルホニル基、4－（2，2－ジメチルブトキシカルボニル）ブタンスルホニル基、4－（1，1－ジメチルブトキシカルボニル）ブタンスルホニル基、4－（1，2－ジメチルブトキシカルボニル）ブタンスルホニル基、4－（1，3－ジメチルブトキシカルボニル）ブタンスルホニル基、4－（2，3－ジメチルブトキシカルボニル）ブタンスルホニル基、4－（2－エチルブトキシカルボニル）ブタンスルホニル基、3－メトキシカルボニル－2－メチルプロパンスルホニル基、3－エトキシカルボニル－2－メチルプロパンスルホニル基、5－（メトキシカルボニル）ペンタンスルホニル基、5－（エトキシカルボニル）ペンタンスルホニル基、5－（プロポキシカルボニル）ペンタンスルホニル基、5－（ブトキシカルボニル）ペンタンスルホニル基、5－（ペンチルオキシカルボニル）ペンタンスルホニル基、5－（ヘキシルオキシカルボニル）ペンタンスルホニル基、6－（メトキシカルボニル）ヘキサンスルホニル基、6－（エトキシカルボニル）ヘキサンスルホニル基、6－（プロポキシカルボニル）ヘキサンスルホニル

基、6－（ブトキシカルボニル）ヘキサンスルホニル基、6－（ペンチルオキシカルボニル）ヘキサンスルホニル基、6－（ヘキシルオキシカルボニル）ヘキサンスルホニル基、カルボキシメタンスルホニル基、2－カルボキシエタンスルホニル基、3－カルボキシプロパンスルホニル基、2－カルボキシ－1－メチルエタンスルホニル基、4－カルボキシブタンスルホニル基、3－カルボキシ－2－メチルプロパンスルホニル基、5－カルボキシペンタンスルホニル基又は6－カルボキシヘキサンスルホニル基のような、前記（C_1－C_6アルコキシ）カルボニル基及びカルボキシル基からなる群より選択される一の置換基が、前記C_1－C_6アルキルスルホニル基に結合した基であり得、好適には、（C_1－C_4アルコキシ）カルボニル基又はカルボキシル基で置換されたC_1－C_4アルキルスルホニル基であり、更に好適には、（C_1－C_4アルコキシ）カルボニル基又はカルボキシル基で置換された、メタンスルホニル基又はエタンスルホニル基であり、より更に好適には、メトキシカルボニルメタンスルホニル基、エトキシカルボニルメタンスルホニル基、カルボキシメタンスルホニル基、2－メトキシカルボニルエタンスルホニル基、2－エトキシカルボニルエタンスルホニル基又は2－カルボキシエタンスルホニル基であり、特に好適には、エトキシカルボニルメタンスルホニル基又はカルボキシメタンスルホニル基である。

上記に於いて、R^4及びR^5の定義に於ける「ハロゲン原子」は、例えば、前記R^1で定義したものと同意義であり得、好適には、弗素原子、塩素原子又は臭素原子であり、更に好適には弗素原子又は塩素原子であり、特に好適には塩素原子である。

上記に於いて、R^4及びR^5の定義に於ける「C_1－C_6アルキル基」は、例えば、前記R^1で定義したものと同意義であり得、好適には、C_1－C_4アルキル基であり、更に好適には、メチル基又はエチル基であり、特に好適にはメチル基である。

上記に於いて、R^4及びR^5の定義に於ける「ハロゲノC_1－C_6アルキル基」は、例えば、フルオロメチル基、ジフルオロメチル基、トリフルオロメチル基、2－フルオロエチル基、2，2－ジフルオロエチル基、2，2，2－トリフルオロエチル基、ペ

ンタフルオロエチル基、3－フルオロプロピル基、4－フルオロブチル基、6－フルオロヘキシル基、クロロメチル基、2－クロロエチル基、3－クロロプロピル基、4－クロロブチル基、ブロモメチル基、3－ブロモプロピル基、ジブロモペンチル基、ヨードメチル基又は2－フルオロ－1－クロロエチル基のような、前記「C_1－C_6アルキル基」が1乃至5個の前記「ハロゲン原子」で置換された基であり得、好適には、弗素原子及び塩素原からなる群より、1乃至3選択されるハロゲン原子で置換されたC_1－C_4アルキル基であり、更に好適には、フルオロメチル基、ジフルオロメチル基、トリフルオロメチル基、2－フルオロエチル基、2，2－ジフルオロエチル基又は2，2，2－トリフルオロエチル基であり、特に好適にはトリフルオロメチル基である。

上記に於いて、R^4及びR^5の定義に於ける「C_1－C_6アルコキシ基」は、例えば、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、イソブトキシ基、s－ブトキシ基、t－ブトキシ基、ペンチルオキシ基、イソペンチルオキシ基、2－メチルブトキシ基、ネオペンチルオキシ基、1－エチルプロポキシ基、ヘキシルオキシ基、4－メチルペンチルオキシ基、3－メチルペンチルオキシ基、2－メチルペンチルオキシ基、1－メチルペンチルオキシ基、3，3－ジメチルブトキシ基、2，2－ジメチルブトキシ基、1，1－ジメチルブトキシ基、1，2－ジメチルブトキシ基、1，3－ジメチルブトキシ基、2，3－ジメチルブトキシ基又は2－エチルブトキシ基のような、前記「C_1－C_6アルキル基」が酸素原子に結合した基であり、好適にはC_1－C_4アルコキシ基であり、更に好適にはメトキシ基又はエトキシ基であり、特に好適にはメトキシ基である。

上記に於いて、R^4及びR^5の定義に於ける「(C_1－C_6アルコキシ) カルボニル基」は、例えば、前記R^3で定義したものと同意義であり得、好適には、(C_1－C_4アルコキシ) カルボニル基であり、更に好適にはメトキシカルボニル基又はエトキシカルボニル基であり、特に好適にはエトキシカルボニル基である。

上記に於いて、R^4及びR^5の定義に於ける「(C_1－C_6アルキル) カルバモイル基」

は、例えば、メチルカルバモイル基、エチルカルバモイル基、プロピルカルバモイル基、イソプロピルカルバモイル基、ブチルカルバモイル基、イソブチルカルバモイル基、s－ブチルカルバモイル基、t－ブチルカルバモイル基、ペンチルカルバモイル基又はヘキシルカルバモイル基のような、前記C_1-C_6アルキル基がカルバモイル基に結合した基であり得、好適にはC_1-C_4アルキルカルバモイル基であり、更に好適にはメチルカルバモイル基又はエチルカルバモイル基であり、特に好適にはメチルカルバモイル基である。

上記に於いて、R^4及びR^5の定義に於ける「ジ（C_1-C_6アルキル）カルバモイル基」は、例えば、N，N－ジメチルカルバモイル基、N－エチル－N－メチルカルバモイル基、N，N－ジエチルカルバモイル基、N，N－ジプロピルカルバモイル基、N，N－ジイソプロピルカルバモイル基、N，N－ジブチルカルバモイル基、N，N－ジイソブチルカルバモイル基、N，N－ジ－s－ブチルカルバモイル基、N，N－ジ－t－ブチルカルバモイル基、N，N－ジペンチルカルバモイル基又はN，N－ジヘキシルカルバモイル基のような、前記C_1-C_6アルキル基より、同一又は異なって選択される２個のアルキル基が、カルバモイル基に結合した基であり得、好適にはジ（C_1-C_4アルキル）カルバモイル基であり、更に好適にはN，N－ジメチルカルバモイル基、N－エチル－N－メチルカルバモイル基又はN，N－ジエチルカルバモイル基であり、特に好適にはN，N－ジメチルカルバモイル基である。

本発明の一般式（I）を有する化合物は、常法に従って酸と処理することにより、それぞれ相当する薬理上許容される塩にすることができる。例えば、化合物（I）を溶媒中（例えばエーテル類、エステル類又はアルコール類であり得、好適にはエーテル類又はアルコール類）、相当する酸と室温で１分間乃至３０分間処理し、析出した結晶をろ取するか又は減圧下で溶媒を留去することにより得ることができる。そのような塩としては、炭酸塩；弗化水素酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、沃化水素酸塩、硝酸塩、過塩素酸塩、硫酸塩又は燐酸塩等の鉱酸塩；メタンスルホン酸塩、トリフルオロメタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩又はｐ－トルエ

ンスルホン酸塩のようなスルホン酸塩；酢酸塩、プロピオン酸塩、酪酸塩、フマール酸塩、コハク酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、蓚酸塩又はマレイン酸塩又は安息香酸塩等のカルボン酸塩；又はグルタミン酸塩若しくはアスパラギン酸塩のようなアミノ酸塩を挙げることができる。

本発明の一般式（I）を有する化合物は、R^3がカルボキシル基を含む場合等、常法に従って塩基と処理することにより、それぞれ相当する薬理上許容される塩にすることができる。例えば、化合物（I）を溶媒中（例えばエーテル類、エステル類又はアルコール類であり得、好適にはアルコール類）、相当する塩基と室温で１分間乃至３０分間処理し、析出した結晶をろ取するか又は減圧下で溶媒を留去することにより得ることができる。そのような塩としては、例えば、ナトリウム塩、カリウム塩、リチウム塩のようなアルカリ金属塩、カルシウム塩、マグネシウム塩のようなアルカリ土類金属塩、アルミニウム塩、鉄塩、亜鉛塩、銅塩、ニッケル塩、コバルト塩等の金属塩；アンモニウム塩、ｔ－オクチルアミン塩、ジベンジルアミン塩、モルホリン塩、グルコサミン塩、フェニルグリシンアルキルエステル塩、エチレンジアミン塩、Ｎ－メチルグルカミン塩、グアニジン塩、ジエチルアミン塩、トリエチルアミン塩、ジシクロヘキシルアミン塩、Ｎ，Ｎ’－ジベンジルエチレンジアミン塩、クロロプロカイン塩、プロカイン塩、ジエタノールアミン塩、Ｎ－ベンジルフェネチルアミン塩、ピペラジン塩、テトラメチルアンモニウム塩、トリス（ヒドロキシメチル）アミノメタン塩のような有機アミン塩であり得、好適にはアルカリ金属塩（特にナトリウム塩又はカリウム塩）である。

本発明の一般式（I）を有する化合物又はその薬理上許容される塩は、分子内に不斉炭素原子を有する場合、Ｒ配位、Ｓ配位である立体異性体が存在するが、その各々、或はそれらの任意の割合の化合物のいずれも本発明に包含される。そのような立体異性体は、例えば、光学分割された原料化合物を用いて化合物（I）を合成するか又は合成した化合物（I）を所望により通常の光学分割又は分離法を用いて光学分割することができる。

本発明の一般式（Ｉ）を有する化合物又はその薬理上許容される塩は、大気中に放置したり、又は再結晶することにより、水分を吸収し、吸着水がついたり、水和物になる場合が有り、そのような水を含む化合物及び塩も本発明に包含される。

本発明の一般式（Ｉ）を有する化合物に於て、好適な化合物としては、例えば、

（１）　R^1が、水素原子、弗素原子、塩素原子、臭素原子、C_1-C_4アルキル基又は水酸基である化合物、

（２）　R^1が、水素原子、弗素原子、塩素原子、メチル基、エチル基又は水酸基である化合物、

（３）　R^1が、水素原子、弗素原子、メチル基又は水酸基である化合物、

（４）　R^1が、水素原子又は水酸基である化合物、

（５）　R^2が、水素原子、弗素原子、塩素原子、臭素原子又はC_1-C_4アルキル基である化合物、

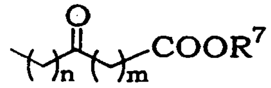
（６）　R^2が、水素原子、弗素原子、塩素原子、メチル基又はエチル基である化合物、

（７）　R^2が、水素原子、弗素原子又はメチル基である化合物、

（８）　R^2が、水素原子又は弗素原子である化合物、

（９）　R^2が、水素原子である化合物、

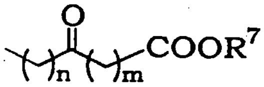
（１０）　R^3が、水素原子；C_1-C_4アルキル基；ヒドロキシC_1-C_4アルキル基、カルボキシC_1-C_4アルキル基若しくは（C_1-C_4アルコキシ）カルボニル（C_1-C_4アルキル）基；一般式



(II)

（式中、R^7はC_1-C_4アルキル基を示し、m及びnは、同一又は異なって、１乃至４の整数を示す。）を有する基；ベンジル基、ナフチルメチル基、ジフェニルメチル基若しくはフェネチル基；C_1-C_4アルカノイル基；ヒドロキシアセチル基、３－ヒドロキシプロピオニル基若しくは４－ヒドロキシブチリル基；メタンスルホニル基、エタンスルホニル基、プロパンスルホニル基、ブタンスルホニル基、ペンタンスルホニル基若しくはヘキサンスルホニル基；又は、（C_1-C_4アルコキシ）カルボニル基若しくはカルボキシル基で置換されたC_1-C_4アルキルスルホニル基である化合物、

（１１）　R^3が、水素原子；C_1-C_4アルキル基；２－ヒドロキシエチル基、カルボキシメチル基、メトキシカルボニルメチル基、エトキシカルボニルメチル基、プロポキシカルボニルメチル基若しくはブトキシカルボニルメチル基；一般式



(II)

（式中、R^7はメチル基若しくはエチル基を示し、m及びnは、同一又は異なって、１若しくは２を示す。）を有する基；ベンジル基若しくはフェネチル基；ホルミル基若しくはアセチル基；ヒドロキシアセチル基；メタンスルホニル基、エタンスルホニル基若しくはブタンスルホニル基；又は、（C_1-C_4アルコキシ）カルボニル基若しくはカルボキシル基で置換された、メタンスルホニル基若しくはエタンスルホニル基

である化合物、

（１２）　R^3が、水素原子、メチル基、エチル基、イソプロピル基、２－ヒドロキシエチル基、カルボキシメチル基、メトキシカルボニルメチル基、エトキシカルボニルメチル基、プロポキシカルボニルメチル基、ブトキシカルボニルメチル基、アセチル基、ヒドロキシアセチル基、メタンスルホニル基、エタンスルホニル基、ブタンスルホニル基、メトキシカルボニルメタンスルホニル基、エトキシカルボニルメタンスルホニル基、カルボキシメタンスルホニル基、２－メトキシカルボニルエタンスルホニル基、２－エトキシカルボニルエタンスルホニル基又は２－カルボキシエタンスルホニル基である化合物、

（１３）　R^3が、イソプロピル基、２－ヒドロキシエチル基、カルボキシメチル基、メトキシカルボニルメチル基、エトキシカルボニルメチル基、エタンスルホニル基、メトキシカルボニルメタンスルホニル基、エトキシカルボニルメタンスルホニル基、カルボキシメタンスルホニル基、２－メトキシカルボニルエタンスルホニル基、２－エトキシカルボニルエタンスルホニル基又は２－カルボキシエタンスルホニル基である化合物、

（１４）　R^3が、イソプロピル基、カルボキシメチル基、エトキシカルボニルメチル基、エトキシカルボニルメタンスルホニル基又はカルボキシメタンスルホニル基である化合物、

（１５）　R^3が、エトキシカルボニルメタンスルホニル基又はカルボキシメタンスルホニル基である化合物、

（１６）　R^4及びR^5が、同一又は異なって、水素原子、弗素原子、塩素原子、臭素原子、C_1-C_4アルキル基、フルオロメチル基、ジフルオロメチル基、トリフルオロメチル基、２－フルオロエチル基、２，２－ジフルオロエチル基、２，２，２－トリ

フルオロエチル基、C_1-C_4アルコキシ基、カルボキシル基、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、カルバモイル基、メチルカルバモイル基又はＮ，Ｎ－ジメチルカルバモイル基である化合物、

（１７）　R^4が、水素原子、弗素原子、塩素原子又はトリフルオロメチル基であり、
R^5が、水素原子、弗素原子、塩素原子、臭素原子、C_1-C_4アルキル基、フルオロメチル基、ジフルオロメチル基、トリフルオロメチル基、２－フルオロエチル基、２，２－ジフルオロエチル基、２，２，２－トリフルオロエチル基、C_1-C_4アルコキシ基、カルボキシル基、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、カルバモイル基、メチルカルバモイル基又はＮ，Ｎ－ジメチルカルバモイル基である化合物、

（１８）　R^4が、水素原子、弗素原子又は塩素原子であり、
R^5が、水素原子、弗素原子、塩素原子、臭素原子、メチル基、エチル基、トリフルオロメチル基、メトキシ基、エトキシ基又はカルバモイル基である化合物、

（１９）　R^4が、水素原子であり、
R^5が、水素原子、弗素原子、塩素原子、メチル基、トリフルオロメチル基又はカルバモイル基である化合物、

（２０）　R^4が、水素原子であり、
R^5が、水素原子、塩素原子、メチル基又はカルバモイル基である化合物、

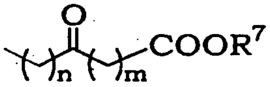
（２１）　R^6が、１－アセトイミドイルピペリジン－４－イル基である化合物、を挙げることができ、R^1に関しては、（１）から（４）の順で好適な順位が上がり、R^2に関しては、（５）から（９）の順で好適な順位が上がり、R^3に関しては、（１０）から（１５）の順で好適な順位が上がり、R^4及びR^5に関しては、（１６）から（２０）の順で好適な順位が上がる。

また、前記一般式（Ｉ）を有する化合物としては、（１）－（４）、（５）－（９）、（１０）－（１５）、（１６）－（２０）及び（２１）からなる群より２乃至５を選択し、それらを任意に組み合わせたものを挙げることもでき、その組み合わせに於ける好適なものとしては、例えば、

（２２）　R^1が、水素原子、弗素原子、塩素原子、臭素原子、C_1-C_4アルキル基又は水酸基であり、

R^2が、水素原子、弗素原子、塩素原子、臭素原子又はC_1-C_4アルキル基であり、

R^3が、水素原子；C_1-C_4アルキル基；ヒドロキシC_1-C_4アルキル基、カルボキシC_1-C_4アルキル基若しくは（C_1-C_4アルコキシ）カルボニル（C_1-C_4アルキル）基；一般式



(II)

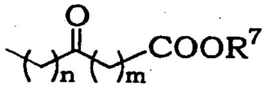
（式中、R^7はC_1-C_4アルキル基を示し、ｍ及びｎは、同一又は異なって、１乃至４の整数を示す。）を有する基；ベンジル基、ナフチルメチル基、ジフェニルメチル基若しくはフェネチル基；C_1-C_4アルカノイル基；ヒドロキシアセチル基、３－ヒドロキシプロピオニル基若しくは４－ヒドロキシブチリル基；メタンスルホニル基、エタンスルホニル基、プロパンスルホニル基、ブタンスルホニル基、ペンタンスルホニル基若しくはヘキサンスルホニル基；又は、（C_1-C_4アルコキシ）カルボニル基若しくはカルボキシル基で置換されたC_1-C_4アルキルスルホニル基であり、

R^4及びR^5が、同一又は異なって、水素原子、弗素原子、塩素原子、臭素原子、C_1-C_4アルキル基、フルオロメチル基、ジフルオロメチル基、トリフルオロメチル基、２－フルオロエチル基、２，２－ジフルオロエチル基、２，２，２－トリフルオロエチル基、C_1-C_4アルコキシ基、カルボキシル基、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、カルバモイル基、メチルカルバモイル基又はＮ，Ｎ－ジメチルカルバモイル基である化合物、

（２３）　R^1が、水素原子、弗素原子、塩素原子、メチル基、エチル基又は水酸基であり、

R^2が、水素原子、弗素原子、塩素原子、メチル基又はエチル基であり、

R^3が、水素原子；C_1-C_4アルキル基；２－ヒドロキシエチル基、カルボキシメチル基、メトキシカルボニルメチル基、エトキシカルボニルメチル基、プロポキシカルボニルメチル基若しくはブトキシカルボニルメチル基；一般式



(II)

（式中、R^7はメチル基若しくはエチル基を示し、m及びnは、同一又は異なって、１若しくは２を示す。）を有する基；ベンジル基若しくはフェネチル基；ホルミル基若しくはアセチル基；ヒドロキシアセチル基；メタンスルホニル基、エタンスルホニル基若しくはブタンスルホニル基；又は、（C_1-C_4アルコキシ）カルボニル基若しくはカルボキシル基で置換された、メタンスルホニル基若しくはエタンスルホニル基であり、

R^4が、水素原子、弗素原子、塩素原子又はトリフルオロメチル基であり、

R^5が、水素原子、弗素原子、塩素原子、臭素原子、C_1-C_4アルキル基、フルオロメチル基、ジフルオロメチル基、トリフルオロメチル基、２－フルオロエチル基、２，２－ジフルオロエチル基、２，２，２－トリフルオロエチル基、C_1-C_4アルコキシ基、カルボキシル基、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、カルバモイル基、メチルカルバモイル基又はN，N－ジメチルカルバモイル基であり、

R^6が、１－アセトイミドイルピペリジン－４－イル基である化合物、

（２４）　R^1が、水素原子、弗素原子、メチル基又は水酸基であり、

R^2が、水素原子、弗素原子又はメチル基であり、

R^3が、水素原子、メチル基、エチル基、イソプロピル基、２－ヒドロキシエチル

基、カルボキシメチル基、メトキシカルボニルメチル基、エトキシカルボニルメチル基、プロポキシカルボニルメチル基、ブトキシカルボニルメチル基、アセチル基、ヒドロキシアセチル基、メタンスルホニル基、エタンスルホニル基、ブタンスルホニル基、メトキシカルボニルメタンスルホニル基、エトキシカルボニルメタンスルホニル基、カルボキシメタンスルホニル基、2－メトキシカルボニルエタンスルホニル基、2－エトキシカルボニルエタンスルホニル基又は2－カルボキシエタンスルホニル基であり、

R^4が、水素原子、弗素原子又は塩素原子であり、

R^5が、水素原子、弗素原子、塩素原子、臭素原子、メチル基、エチル基、トリフルオロメチル基、メトキシ基、エトキシ基又はカルバモイル基であり、

R^6が、1－アセトイミドイルピペリジン－4－イル基である化合物、

（２５）　R^1が、水素原子又は水酸基であり、

R^2が、水素原子又は弗素原子であり、

R^3が、イソプロピル基、2－ヒドロキシエチル基、カルボキシメチル基、メトキシカルボニルメチル基、エトキシカルボニルメチル基、エタンスルホニル基、メトキシカルボニルメタンスルホニル基、エトキシカルボニルメタンスルホニル基、カルボキシメタンスルホニル基、2－メトキシカルボニルエタンスルホニル基、2－エトキシカルボニルエタンスルホニル基又は2－カルボキシエタンスルホニル基であり、

R^4が、水素原子であり、

R^5が、水素原子、弗素原子、塩素原子、メチル基、トリフルオロメチル基又はカルバモイル基であり、

R^6が、1－アセトイミドイルピペリジン－4－イル基である化合物、

（２６）　R^1が、水素原子又は水酸基であり、

R^2が、水素原子又は弗素原子であり、

R^3が、イソプロピル基、カルボキシメチル基、エトキシカルボニルメチル基、エトキシカルボニルメタンスルホニル基又はカルボキシメタンスルホニル基であり、

R^4が、水素原子であり、

R^5が、水素原子、塩素原子、メチル基又はカルバモイル基であり、

R^6が、１－アセトイミドイルピペリジン－４－イル基である化合物、

（２７）　R^1が、水素原子又は水酸基であり、

R^2が、水素原子又は弗素原子であり、

R^3が、エトキシカルボニルメタンスルホニル基又はカルボキシメタンスルホニル基であり、

R^4が、水素原子であり、

R^5が、水素原子、塩素原子、メチル基又はカルバモイル基であり、

R^6が、１－アセトイミドイルピペリジン－４－イル基である化合物、

を挙げることができ、上記に関しては、（２２）から（２７）の順で好適な順位が上がる。

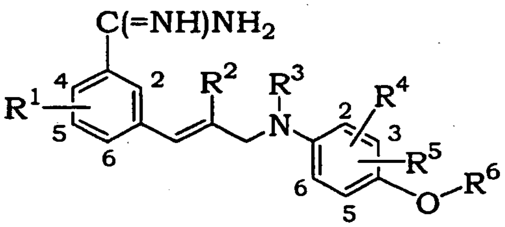
本発明の代表化合物としては、例えば、以下の表に記載する化合物を挙げることができるが、本発明はこれらの化合物に限定されるものではない。

表中の略号は、以下の通りである。

Ac　：　アセチル基
AI　：　アセトイミドイル基
1-AI-Pip(4)　：　１－アセトイミドイルピペリジン－４－イル基
1-AI-Pyrd(3)　：　１－アセトイミドイルピロリジン－３－イル基
Bn　：　ベンジル基
Bu　：　ブチル基
iBu　：　イソブチル基
sBu　：　セカンダリーブチル基
tBu　：　ターシャリーブチル基

Byr : ブチリル基
Et : エチル基
Hx : ヘキシル基
Me : メチル基
Np(1) : １－ナフチル基
Np(2) : ２－ナフチル基
Ph : フェニル基
Pn : ペンチル基
Pr : プロピル基
iPr : イソプロピル基
Prn : プロピオニル基
Va : バレリル基

［表１］



(I)

Cpd. No.	R¹	R²	R³	R⁴	R⁵	R⁶
1	H	H	H	H	H	1-Al-Pyrd(3)
2	H	H	Me	H	H	1-Al-Pyrd(3)
3	H	H	Et	H	H	1-Al-Pyrd(3)
4	H	H	iPr	H	H	1-Al-Pyrd(3)
5	H	H	iPr	3-Cl	H	1-Al-Pyrd(3)
6	H	H	iPr	3-Me	H	1-Al-Pyrd(3)

7	H	H	iPr	3-$CONH_2$	H	1-Al-Pyrd(3)
8	H	H	iPr	3-F	5-F	1-Al-Pyrd(3)
9	H	H	iPr	3-Cl	5-Cl	1-Al-Pyrd(3)
10	H	H	iPr	3-Me	5-Me	1-Al-Pyrd(3)
11	H	H	iPr	3-Cl	5-$CONH_2$	1-Al-Pyrd(3)
12	H	H	iPr	2-Me	5-$CONH_2$	1-Al-Pyrd(3)
13	H	H	iPr	3-Me	5-$CONH_2$	1-Al-Pyrd(3)
14	H	H	iPr	3-$CONH_2$	5-$CONH_2$	1-Al-Pyrd(3)
15	6-OH	H	iPr	H	H	1-Al-Pyrd(3)
16	6-OH	H	iPr	3-Cl	H	1-Al-Pyrd(3)
17	6-OH	H	iPr	3-Me	H	1-Al-Pyrd(3)
18	6-OH	H	iPr	3-$CONH_2$	H	1-Al-Pyrd(3)
19	H	H	Bu	H	H	1-Al-Pyrd(3)
20	H	H	Pn	H	H	1-Al-Pyrd(3)
21	H	H	Hx	H	H	1-Al-Pyrd(3)
22	H	H	CH_2OH	H	H	1-Al-Pyrd(3)
23	H	H	$(CH_2)_2OH$	H	H	1-Al-Pyrd(3)
24	6-OH	H	$(CH_2)_2OH$	H	H	1-Al-Pyrd(3)
25	H	H	$(CH_2)_3OH$	H	H	1-Al-Pyrd(3)
26	H	H	$(CH_2)_4OH$	H	H	1-Al-Pyrd(3)
27	H	H	$(CH_2)_5OH$	H	H	1-Al-Pyrd(3)
28	H	H	$(CH_2)_6OH$	H	H	1-Al-Pyrd(3)
29	H	H	CH_2COOH	H	H	1-Al-Pyrd(3)
30	H	H	CH_2COOH	3-Cl	H	1-Al-Pyrd(3)
31	H	H	CH_2COOH	3-Me	H	1-Al-Pyrd(3)
32	H	H	CH_2COOH	3-$CONH_2$	H	1-Al-Pyrd(3)
33	H	H	CH_2COOH	3-F	5-F	1-Al-Pyrd(3)
34	H	H	CH_2COOH	3-Cl	5-Cl	1-Al-Pyrd(3)
35	H	H	CH_2COOH	3-Me	5-Me	1-Al-Pyrd(3)

36	H	H	CH_2COOH	3-Cl	5-$CONH_2$	1-AI-Pyrd(3)
37	H	H	CH_2COOH	2-Me	5-$CONH_2$	1-AI-Pyrd(3)
38	H	H	CH_2COOH	3-Me	5-$CONH_2$	1-AI-Pyrd(3)
39	H	H	CH_2COOH	3-$CONH_2$	5-$CONH_2$	1-AI-Pyrd(3)
40	6-OH	H	CH_2COOH	H	H	1-AI-Pyrd(3)
41	6-OH	H	CH_2COOH	3-Cl	H	1-AI-Pyrd(3)
42	6-OH	H	CH_2COOH	3-Me	H	1-AI-Pyrd(3)
43	6-OH	H	CH_2COOH	3-$CONH_2$	H	1-AI-Pyrd(3)
44	H	H	$(CH_2)_2COOH$	H	H	1-AI-Pyrd(3)
45	H	H	$(CH_2)_3COOH$	H	H	1-AI-Pyrd(3)
46	H	H	$(CH_2)_4COOH$	H	H	1-AI-Pyrd(3)
47	H	H	$(CH_2)_5COOH$	H	H	1-AI-Pyrd(3)
48	H	H	$(CH_2)_6COOH$	H	H	1-AI-Pyrd(3)
49	H	H	CH_2COOMe	H	H	1-AI-Pyrd(3)
50	H	H	CH_2COOEt	H	H	1-AI-Pyrd(3)
51	H	H	CH_2COOEt	3-Cl	H	1-AI-Pyrd(3)
52	H	H	CH_2COOEt	3-Me	H	1-AI-Pyrd(3)
53	H	H	CH_2COOEt	3-$CONH_2$	H	1-AI-Pyrd(3)
54	H	H	CH_2COOEt	3-F	5-F	1-AI-Pyrd(3)
55	H	H	CH_2COOEt	3-Cl	5-Cl	1-AI-Pyrd(3)
56	H	H	CH_2COOEt	3-Me	5-Me	1-AI-Pyrd(3)
57	H	H	CH_2COOEt	3-Cl	5-$CONH_2$	1-AI-Pyrd(3)
58	H	H	CH_2COOEt	2-Me	5-$CONH_2$	1-AI-Pyrd(3)
59	H	H	CH_2COOEt	3-Me	5-$CONH_2$	1-AI-Pyrd(3)
60	H	H	CH_2COOEt	3-$CONH_2$	5-$CONH_2$	1-AI-Pyrd(3)
61	6-OH	H	CH_2COOEt	H	H	1-AI-Pyrd(3)
62	6-OH	H	CH_2COOEt	3-Cl	H	1-AI-Pyrd(3)
63	6-OH	H	CH_2COOEt	3-Me	H	1-AI-Pyrd(3)
64	6-OH	H	CH_2COOEt	3-$CONH_2$	H	1-AI-Pyrd(3)

65	H	H	CH_2COOPr	H	H	1-Al-Pyrd(3)
66	H	H	CH_2COOBu	H	H	1-Al-Pyrd(3)
67	H	H	CH_2COOPn	H	H	1-Al-Pyrd(3)
68	H	H	CH_2COOHx	H	H	1-Al-Pyrd(3)
69	H	H	$(CH_2)_2COOEt$	H	H	1-Al-Pyrd(3)
70	H	H	$(CH_2)_3COOMe$	H	H	1-Al-Pyrd(3)
71	H	H	$(CH_2)_4COOPr$	H	H	1-Al-Pyrd(3)
72	H	H	$(CH_2)_5COOBu$	H	H	1-Al-Pyrd(3)
73	H	H	$(CH_2)_6COOHx$	H	H	1-Al-Pyrd(3)
74	H	H	Bn	H	H	1-Al-Pyrd(3)
75	H	H	$(CH_2)_2Ph$	H	H	1-Al-Pyrd(3)
76	H	H	$(CH_2)_3Ph$	H	H	1-Al-Pyrd(3)
77	H	H	$(CH_2)_4Ph$	H	H	1-Al-Pyrd(3)
78	H	H	CHO	H	H	1-Al-Pyrd(3)
79	H	H	Ac	H	H	1-Al-Pyrd(3)
80	H	H	Prn	H	H	1-Al-Pyrd(3)
81	H	H	Va	H	H	1-Al-Pyrd(3)
82	H	H	SO_2Me	H	H	1-Al-Pyrd(3)
83	H	H	SO_2Et	H	H	1-Al-Pyrd(3)
84	6-OH	H	SO_2Et	H	H	1-Al-Pyrd(3)
85	H	H	SO_2Pr	H	H	1-Al-Pyrd(3)
86	H	H	SO_2Bu	H	H	1-Al-Pyrd(3)
87	H	H	SO_2Pn	H	H	1-Al-Pyrd(3)
88	H	H	SO_2Hx	H	H	1-Al-Pyrd(3)
89	H	H	SO_2CH_2COOMe	H	H	1-Al-Pyrd(3)
90	H	H	SO_2CH_2COOEt	H	H	1-Al-Pyrd(3)
91	H	H	SO_2CH_2COOEt	3-F	H	1-Al-Pyrd(3)
92	H	H	SO_2CH_2COOEt	2-Cl	H	1-Al-Pyrd(3)
93	H	H	SO_2CH_2COOEt	3-Cl	H	1-Al-Pyrd(3)

94	H	H	SO_2CH_2COOEt	2-Me	H	1-AI-Pyrd(3)
95	H	H	SO_2CH_2COOEt	3-Me	H	1-AI-Pyrd(3)
96	H	H	SO_2CH_2COOEt	3-Et	H	1-AI-Pyrd(3)
97	H	H	SO_2CH_2COOEt	3-CF_3	H	1-AI-Pyrd(3)
98	H	H	SO_2CH_2COOEt	2-OEt	H	1-AI-Pyrd(3)
99	H	H	SO_2CH_2COOEt	3-OMe	H	1-AI-Pyrd(3)
100	H	H	SO_2CH_2COOEt	2-$CONH_2$	H	1-AI-Pyrd(3)
101	H	H	SO_2CH_2COOEt	3-$CONH_2$	H	1-AI-Pyrd(3)
102	H	H	SO_2CH_2COOEt	3-F	5-F	1-AI-Pyrd(3)
103	H	H	SO_2CH_2COOEt	3-Cl	5-Cl	1-AI-Pyrd(3)
104	H	H	SO_2CH_2COOEt	3-Me	5-Me	1-AI-Pyrd(3)
105	H	H	SO_2CH_2COOEt	3-Cl	5-$CONH_2$	1-AI-Pyrd(3)
106	H	H	SO_2CH_2COOEt	2-Me	5-$CONH_2$	1-AI-Pyrd(3)
107	H	H	SO_2CH_2COOEt	3-Me	5-$CONH_2$	1-AI-Pyrd(3)
108	H	H	SO_2CH_2COOEt	3-$CONH_2$	5-$CONH_2$	1-AI-Pyrd(3)
109	H	F	SO_2CH_2COOEt	H	H	1-AI-Pyrd(3)
110	H	Cl	SO_2CH_2COOEt	H	H	1-AI-Pyrd(3)
111	H	Me	SO_2CH_2COOEt	H	H	1-AI-Pyrd(3)
112	H	Et	SO_2CH_2COOEt	H	H	1-AI-Pyrd(3)
113	2-F	H	SO_2CH_2COOEt	H	H	1-AI-Pyrd(3)
114	4-F	H	SO_2CH_2COOEt	H	H	1-AI-Pyrd(3)
115	5-F	H	SO_2CH_2COOEt	H	H	1-AI-Pyrd(3)
116	6-F	H	SO_2CH_2COOEt	H	H	1-AI-Pyrd(3)
117	2-Cl	H	SO_2CH_2COOEt	H	H	1-AI-Pyrd(3)
118	6-Cl	H	SO_2CH_2COOEt	H	H	1-AI-Pyrd(3)
119	4-Me	H	SO_2CH_2COOEt	H	H	1-AI-Pyrd(3)
120	6-Me	H	SO_2CH_2COOEt	H	H	1-AI-Pyrd(3)
121	5-Et	H	SO_2CH_2COOEt	H	H	1-AI-Pyrd(3)
122	6-Pr	H	SO_2CH_2COOEt	H	H	1-AI-Pyrd(3)

123	2-OH	H	SO_2CH_2COOEt	H	H	1-Al-Pyrd(3)
124	4-OH	H	SO_2CH_2COOEt	H	H	1-Al-Pyrd(3)
125	5-OH	H	SO_2CH_2COOEt	H	H	1-Al-Pyrd(3)
126	6-OH	H	SO_2CH_2COOEt	H	H	1-Al-Pyrd(3)
127	H	H	SO_2CH_2COOPr	H	H	1-Al-Pyrd(3)
128	H	H	SO_2CH_2COOBu	H	H	1-Al-Pyrd(3)
129	H	H	SO_2CH_2COOPn	H	H	1-Al-Pyrd(3)
130	H	H	SO_2CH_2COOHx	H	H	1-Al-Pyrd(3)
131	H	H	$SO_2(CH_2)_2COOMe$	H	H	1-Al-Pyrd(3)
132	H	H	$SO_2(CH_2)_2COOEt$	H	H	1-Al-Pyrd(3)
133	H	H	$SO_2(CH_2)_2COOPr$	H	H	1-Al-Pyrd(3)
134	H	H	$SO_2(CH_2)_2COOBu$	H	H	1-Al-Pyrd(3)
135	H	H	$SO_2(CH_2)_2COOPn$	H	H	1-Al-Pyrd(3)
136	H	H	$SO_2(CH_2)_2COOHx$	H	H	1-Al-Pyrd(3)
137	H	H	SO_2CH_2COOH	H	H	1-Al-Pyrd(3)
138	H	H	SO_2CH_2COOH	3-F	H	1-Al-Pyrd(3)
139	H	H	SO_2CH_2COOH	2-Cl	H	1-Al-Pyrd(3)
140	H	H	SO_2CH_2COOH	3-Cl	H	1-Al-Pyrd(3)
141	H	H	SO_2CH_2COOH	2-Me	H	1-Al-Pyrd(3)
142	H	H	SO_2CH_2COOH	3-Me	H	1-Al-Pyrd(3)
143	H	H	SO_2CH_2COOH	3-Et	H	1-Al-Pyrd(3)
144	H	H	SO_2CH_2COOH	$3-CF_3$	H	1-Al-Pyrd(3)
145	H	H	SO_2CH_2COOH	2-OMe	H	1-Al-Pyrd(3)
146	H	H	SO_2CH_2COOH	3-OEt	H	1-Al-Pyrd(3)
147	H	H	SO_2CH_2COOH	$2-CONH_2$	H	1-Al-Pyrd(3)
148	H	H	SO_2CH_2COOH	$3-CONH_2$	H	1-Al-Pyrd(3)
149	H	H	SO_2CH_2COOH	3-F	5-F	1-Al-Pyrd(3)
150	H	H	SO_2CH_2COOH	3-Cl	5-Cl	1-Al-Pyrd(3)
151	H	H	SO_2CH_2COOH	3-Me	5-Me	1-Al-Pyrd(3)

152	H	H	SO_2CH_2COOH	3-Cl	5-$CONH_2$	1-Al-Pyrd(3)
153	H	H	SO_2CH_2COOH	2-Me	5-$CONH_2$	1-Al-Pyrd(3)
154	H	H	SO_2CH_2COOH	3-Me	5-$CONH_2$	1-Al-Pyrd(3)
155	H	H	SO_2CH_2COOH	3-$CONH_2$	5-$CONH_2$	1-Al-Pyrd(3)
156	H	F	SO_2CH_2COOH	H	H	1-Al-Pyrd(3)
157	H	Cl	SO_2CH_2COOH	H	H	1-Al-Pyrd(3)
158	H	Me	SO_2CH_2COOH	H	H	1-Al-Pyrd(3)
159	H	Et	SO_2CH_2COOH	H	H	1-Al-Pyrd(3)
160	2-F	H	SO_2CH_2COOH	H	H	1-Al-Pyrd(3)
161	4-F	H	SO_2CH_2COOH	H	H	1-Al-Pyrd(3)
162	5-F	H	SO_2CH_2COOH	H	H	1-Al-Pyrd(3)
163	6-F	H	SO_2CH_2COOH	H	H	1-Al-Pyrd(3)
164	2-Cl	H	SO_2CH_2COOH	H	H	1-Al-Pyrd(3)
165	6-Cl	H	SO_2CH_2COOH	H	H	1-Al-Pyrd(3)
166	4-Me	H	SO_2CH_2COOH	H	H	1-Al-Pyrd(3)
167	6-Me	H	SO_2CH_2COOH	H	H	1-Al-Pyrd(3)
168	5-Et	H	SO_2CH_2COOH	H	H	1-Al-Pyrd(3)
169	6-Pr	H	SO_2CH_2COOH	H	H	1-Al-Pyrd(3)
170	2-OH	H	SO_2CH_2COOH	H	H	1-Al-Pyrd(3)
171	4-OH	H	SO_2CH_2COOH	H	H	1-Al-Pyrd(3)
172	5-OH	H	SO_2CH_2COOH	H	H	1-Al-Pyrd(3)
173	6-OH	H	SO_2CH_2COOH	H	H	1-Al-Pyrd(3)
174	H	H	SO_2CH_2COOH	H	H	1-Al-Pyrd(3)
175	H	H	SO_2CH_2COOH	H	H	1-Al-Pyrd(3)
176	H	H	$SO_2(CH_2)_2COOH$	H	H	1-Al-Pyrd(3)
177	H	H	H	H	H	1-Al-Pip(4)
178	H	H	H	2-F	H	1-Al-Pip(4)
179	H	H	H	3-F	H	1-Al-Pip(4)
180	H	H	H	2-Cl	H	1-Al-Pip(4)

181	H	H	H	3-Cl	H	1-AI-Pip(4)
182	H	H	H	2-Br	H	1-AI-Pip(4)
183	H	H	H	3-Br	H	1-AI-Pip(4)
184	H	H	H	2-I	H	1-AI-Pip(4)
185	H	H	H	3-I	H	1-AI-Pip(4)
186	H	H	H	2-Me	H	1-AI-Pip(4)
187	H	H	H	3-Me	H	1-AI-Pip(4)
188	H	H	H	2-Et	H	1-AI-Pip(4)
189	H	H	H	3-Et	H	1-AI-Pip(4)
190	H	H	H	2-Pr	H	1-AI-Pip(4)
191	H	H	H	3-Pr	H	1-AI-Pip(4)
192	H	H	H	2-Bu	H	1-AI-Pip(4)
193	H	H	H	3-Bu	H	1-AI-Pip(4)
194	H	H	H	2-Pn	H	1-AI-Pip(4)
195	H	H	H	3-Pn	H	1-AI-Pip(4)
196	H	H	H	2-Hx	H	1-AI-Pip(4)
197	H	H	H	3-Hx	H	1-AI-Pip(4)
198	H	H	H	2-CF_3	H	1-AI-Pip(4)
199	H	H	H	3-CF_3	H	1-AI-Pip(4)
200	H	H	H	2-OMe	H	1-AI-Pip(4)
201	H	H	H	3-OMe	H	1-AI-Pip(4)
202	H	H	H	2-OEt	H	1-AI-Pip(4)
203	H	H	H	3-OEt	H	1-AI-Pip(4)
204	H	H	H	2-COOH	H	1-AI-Pip(4)
205	H	H	H	3-COOH	H	1-AI-Pip(4)
206	H	H	H	2-COOMe	H	1-AI-Pip(4)
207	H	H	H	3-COOMe	H	1-AI-Pip(4)
208	H	H	H	2-COOEt	H	1-AI-Pip(4)
209	H	H	H	3-COOEt	H	1-AI-Pip(4)

210	H	H	H	2-COOPr	H	1-AI-Pip(4)
211	H	H	H	3-COOPr	H	1-AI-Pip(4)
212	H	H	H	2-COOBu	H	1-AI-Pip(4)
213	H	H	H	3-COOBu	H	1-AI-Pip(4)
214	H	H	H	2-COOPn	H	1-AI-Pip(4)
215	H	H	H	3-COOPn	H	1-AI-Pip(4)
216	H	H	H	2-COOHx	H	1-AI-Pip(4)
217	H	H	H	3-COOHx	H	1-AI-Pip(4)
218	H	H	H	2-CONH$_2$	H	1-AI-Pip(4)
219	H	H	H	3-CONH$_2$	H	1-AI-Pip(4)
220	H	H	H	2-CONHMe	H	1-AI-Pip(4)
221	H	H	H	3-CONHMe	H	1-AI-Pip(4)
222	H	H	H	2-CONHEt	H	1-AI-Pip(4)
223	H	H	H	3-CONHEt	H	1-AI-Pip(4)
224	H	H	H	2-CON(Me)$_2$	H	1-AI-Pip(4)
225	H	H	H	3-CON(Me)$_2$	H	1-AI-Pip(4)
226	H	H	H	2-CON(Me)Et	H	1-AI-Pip(4)
227	H	H	H	3-CON(Me)Et	H	1-AI-Pip(4)
228	H	H	H	2-CON(Et)$_2$	H	1-AI-Pip(4)
229	H	H	H	3-CON(Et)$_2$	H	1-AI-Pip(4)
230	H	H	H	3-F	5-F	1-AI-Pip(4)
231	H	H	H	3-Cl	5-Cl	1-AI-Pip(4)
232	H	H	H	3-Me	5-Me	1-AI-Pip(4)
233	H	H	H	3-Cl	5-CONH$_2$	1-AI-Pip(4)
234	H	H	H	2-Me	5-CONH$_2$	1-AI-Pip(4)
235	H	H	H	3-Me	5-CONH$_2$	1-AI-Pip(4)
236	H	H	H	3-CONH$_2$	5-CONH$_2$	1-AI-Pip(4)
237	H	H	Me	H	H	1-AI-Pip(4)
238	H	H	Me	2-F	H	1-AI-Pip(4)

239	H	H	Me	3-F	H	1-Al-Pip(4)
240	H	H	Me	2-Cl	H	1-Al-Pip(4)
241	H	H	Me	3-Cl	H	1-Al-Pip(4)
242	H	H	Me	2-Br	H	1-Al-Pip(4)
243	H	H	Me	3-Br	H	1-Al-Pip(4)
244	H	H	Me	2-I	H	1-Al-Pip(4)
245	H	H	Me	3-I	H	1-Al-Pip(4)
246	H	H	Me	2-Me	H	1-Al-Pip(4)
247	H	H	Me	3-Me	H	1-Al-Pip(4)
248	H	H	Me	2-Et	H	1-Al-Pip(4)
249	H	H	Me	3-Et	H	1-Al-Pip(4)
250	H	H	Me	2-Pr	H	1-Al-Pip(4)
251	H	H	Me	3-Pr	H	1-Al-Pip(4)
252	H	H	Me	2-Bu	H	1-Al-Pip(4)
253	H	H	Me	3-Bu	H	1-Al-Pip(4)
254	H	H	Me	2-Pn	H	1-Al-Pip(4)
255	H	H	Me	3-Pn	H	1-Al-Pip(4)
256	H	H	Me	2-Hx	H	1-Al-Pip(4)
257	H	H	Me	3-Hx	H	1-Al-Pip(4)
258	H	H	Me	2-CF_3	H	1-Al-Pip(4)
259	H	H	Me	3-CF_3	H	1-Al-Pip(4)
260	H	H	Me	2-OMe	H	1-Al-Pip(4)
261	H	H	Me	3-OMe	H	1-Al-Pip(4)
262	H	H	Me	2-OEt	H	1-Al-Pip(4)
263	H	H	Me	3-OEt	H	1-Al-Pip(4)
264	H	H	Me	2-COOH	H	1-Al-Pip(4)
265	H	H	Me	3-COOH	H	1-Al-Pip(4)
266	H	H	Me	2-COOMe	H	1-Al-Pip(4)
267	H	H	Me	3-COOMe	H	1-Al-Pip(4)

268	H	H	Me	2-COOEt	H	1-AI-Pip(4)
269	H	H	Me	3-COOEt	H	1-AI-Pip(4)
270	H	H	Me	2-COOPr	H	1-AI-Pip(4)
271	H	H	Me	3-COOPr	H	1-AI-Pip(4)
272	H	H	Me	2-COOBu	H	1-AI-Pip(4)
273	H	H	Me	3-COOBu	H	1-AI-Pip(4)
274	H	H	Me	2-COOPn	H	1-AI-Pip(4)
275	H	H	Me	3-COOPn	H	1-AI-Pip(4)
276	H	H	Me	2-COOHx	H	1-AI-Pip(4)
277	H	H	Me	3-COOHx	H	1-AI-Pip(4)
278	H	H	Me	2-CONH$_2$	H	1-AI-Pip(4)
279	H	H	Me	3-CONH$_2$	H	1-AI-Pip(4)
280	H	H	Me	2-CONHMe	H	1-AI-Pip(4)
281	H	H	Me	3-CONHMe	H	1-AI-Pip(4)
282	H	H	Me	2-CONHEt	H	1-AI-Pip(4)
283	H	H	Me	3-CONHEt	H	1-AI-Pip(4)
284	H	H	Me	2-CON(Me)$_2$	H	1-AI-Pip(4)
285	H	H	Me	3-CON(Me)$_2$	H	1-AI-Pip(4)
286	H	H	Me	2-CON(Me)Et	H	1-AI-Pip(4)
287	H	H	Me	3-CON(Me)Et	H	1-AI-Pip(4)
288	H	H	Me	2-CON(Et)$_2$	H	1-AI-Pip(4)
289	H	H	Me	3-CON(Et)$_2$	H	1-AI-Pip(4)
290	H	H	Me	3-F	5-F	1-AI-Pip(4)
291	H	H	Me	3-Cl	5-Cl	1-AI-Pip(4)
292	H	H	Me	3-Me	5-Me	1-AI-Pip(4)
293	H	H	Me	3-Cl	5-CONH$_2$	1-AI-Pip(4)
294	H	H	Me	2-Me	5-CONH$_2$	1-AI-Pip(4)
295	H	H	Me	3-Me	5-CONH$_2$	1-AI-Pip(4)
296	H	H	Me	3-CONH$_2$	5-CONH$_2$	1-AI-Pip(4)

297	H	H	Et	H	H	1-Al-Pip(4)
298	H	H	Et	2-F	H	1-Al-Pip(4)
299	H	H	Et	3-F	H	1-Al-Pip(4)
300	H	H	Et	2-Cl	H	1-Al-Pip(4)
301	H	H	Et	3-Cl	H	1-Al-Pip(4)
302	H	H	Et	2-Br	H	1-Al-Pip(4)
303	H	H	Et	3-Br	H	1-Al-Pip(4)
304	H	H	Et	2-I	H	1-Al-Pip(4)
305	H	H	Et	3-I	H	1-Al-Pip(4)
306	H	H	Et	2-Me	H	1-Al-Pip(4)
307	H	H	Et	3-Me	H	1-Al-Pip(4)
308	H	H	Et	2-Et	H	1-Al-Pip(4)
309	H	H	Et	3-Et	H	1-Al-Pip(4)
310	H	H	Et	2-Pr	H	1-Al-Pip(4)
311	H	H	Et	3-Pr	H	1-Al-Pip(4)
312	H	H	Et	2-Bu	H	1-Al-Pip(4)
313	H	H	Et	3-Bu	H	1-Al-Pip(4)
314	H	H	Et	2-Pn	H	1-Al-Pip(4)
315	H	H	Et	3-Pn	H	1-Al-Pip(4)
316	H	H	Et	2-Hx	H	1-Al-Pip(4)
317	H	H	Et	3-Hx	H	1-Al-Pip(4)
318	H	H	Et	2-CF_3	H	1-Al-Pip(4)
319	H	H	Et	3-CF_3	H	1-Al-Pip(4)
320	H	H	Et	2-OMe	H	1-Al-Pip(4)
321	H	H	Et	3-OMe	H	1-Al-Pip(4)
322	H	H	Et	2-OEt	H	1-Al-Pip(4)
323	H	H	Et	3-OEt	H	1-Al-Pip(4)
324	H	H	Et	2-COOH	H	1-Al-Pip(4)
325	H	H	Et	3-COOH	H	1-Al-Pip(4)

326	H	H	Et	2-COOMe	H	1-AI-Pip(4)
327	H	H	Et	3-COOMe	H	1-AI-Pip(4)
328	H	H	Et	2-COOEt	H	1-AI-Pip(4)
329	H	H	Et	3-COOEt	H	1-AI-Pip(4)
330	H	H	Et	2-COOPr	H	1-AI-Pip(4)
331	H	H	Et	3-COOPr	H	1-AI-Pip(4)
332	H	H	Et	2-COOBu	H	1-AI-Pip(4)
333	H	H	Et	3-COOBu	H	1-AI-Pip(4)
334	H	H	Et	2-COOPn	H	1-AI-Pip(4)
335	H	H	Et	3-COOPn	H	1-AI-Pip(4)
336	H	H	Et	2-COOHx	H	1-AI-Pip(4)
337	H	H	Et	3-COOHx	H	1-AI-Pip(4)
338	H	H	Et	2-CONH$_2$	H	1-AI-Pip(4)
339	H	H	Et	3-CONH$_2$	H	1-AI-Pip(4)
340	H	H	Et	2-CONHMe	H	1-AI-Pip(4)
341	H	H	Et	3-CONHMe	H	1-AI-Pip(4)
342	H	H	Et	2-CONHEt	H	1-AI-Pip(4)
343	H	H	Et	3-CONHEt	H	1-AI-Pip(4)
344	H	H	Et	2-CON(Me)$_2$	H	1-AI-Pip(4)
345	H	H	Et	3-CON(Me)$_2$	H	1-AI-Pip(4)
346	H	H	Et	2-CON(Me)Et	H	1-AI-Pip(4)
347	H	H	Et	3-CON(Me)Et	H	1-AI-Pip(4)
348	H	H	Et	2-CON(Et)$_2$	H	1-AI-Pip(4)
349	H	H	Et	3-CON(Et)$_2$	H	1-AI-Pip(4)
350	H	H	Et	3-F	5-F	1-AI-Pip(4)
351	H	H	Et	3-Cl	5-Cl	1-AI-Pip(4)
352	H	H	Et	3-Me	5-Me	1-AI-Pip(4)
353	H	H	Et	3-Cl	5-CONH$_2$	1-AI-Pip(4)
354	H	H	Et	2-Me	5-CONH$_2$	1-AI-Pip(4)

355	H	H	Et	3-Me	5-CONH$_2$	1-AI-Pip(4)
356	H	H	Et	3-CONH$_2$	5-CONH$_2$	1-AI-Pip(4)
357	H	H	Pr	H	H	1-AI-Pip(4)
358	H	H	iPr	H	H	1-AI-Pip(4)
359	H	H	iPr	2-F	H	1-AI-Pip(4)
360	H	H	iPr	3-F	H	1-AI-Pip(4)
361	H	H	iPr	2-Cl	H	1-AI-Pip(4)
362	H	H	iPr	3-Cl	H	1-AI-Pip(4)
363	H	H	iPr	2-Br	H	1-AI-Pip(4)
364	H	H	iPr	3-Br	H	1-AI-Pip(4)
365	H	H	iPr	2-I	H	1-AI-Pip(4)
366	H	H	iPr	3-I	H	1-AI-Pip(4)
367	H	H	iPr	2-Me	H	1-AI-Pip(4)
368	H	H	iPr	3-Me	H	1-AI-Pip(4)
369	H	H	iPr	2-Et	H	1-AI-Pip(4)
370	H	H	iPr	3-Et	H	1-AI-Pip(4)
371	H	H	iPr	2-Pr	H	1-AI-Pip(4)
372	H	H	iPr	3-Pr	H	1-AI-Pip(4)
373	H	H	iPr	2-Bu	H	1-AI-Pip(4)
374	H	H	iPr	3-Bu	H	1-AI-Pip(4)
375	H	H	iPr	2-Pn	H	1-AI-Pip(4)
376	H	H	iPr	3-Pn	H	1-AI-Pip(4)
377	H	H	iPr	2-Hx	H	1-AI-Pip(4)
378	H	H	iPr	3-Hx	H	1-AI-Pip(4)
379	H	H	iPr	2-CF$_3$	H	1-AI-Pip(4)
380	H	H	iPr	3-CF$_3$	H	1-AI-Pip(4)
381	H	H	iPr	2-OMe	H	1-AI-Pip(4)
382	H	H	iPr	3-OMe	H	1-AI-Pip(4)
383	H	H	iPr	2-OEt	H	1-AI-Pip(4)

384	H	H	iPr	3-OEt	H	1-Al-Pip(4)
385	H	H	iPr	2-COOH	H	1-Al-Pip(4)
386	H	H	iPr	3-COOH	H	1-Al-Pip(4)
387	H	H	iPr	2-COOMe	H	1-Al-Pip(4)
388	H	H	iPr	3-COOMe	H	1-Al-Pip(4)
389	H	H	iPr	2-COOEt	H	1-Al-Pip(4)
390	H	H	iPr	3-COOEt	H	1-Al-Pip(4)
391	H	H	iPr	2-COOPr	H	1-Al-Pip(4)
392	H	H	iPr	3-COOPr	H	1-Al-Pip(4)
393	H	H	iPr	2-COOBu	H	1-Al-Pip(4)
394	H	H	iPr	3-COOBu	H	1-Al-Pip(4)
395	H	H	iPr	2-COOPn	H	1-Al-Pip(4)
396	H	H	iPr	3-COOPn	H	1-Al-Pip(4)
397	H	H	iPr	2-COOHx	H	1-Al-Pip(4)
398	H	H	iPr	3-COOHx	H	1-Al-Pip(4)
399	H	H	iPr	2-CONH$_2$	H	1-Al-Pip(4)
400	H	H	iPr	3-CONH$_2$	H	1-Al-Pip(4)
401	H	H	iPr	2-CONHMe	H	1-Al-Pip(4)
402	H	H	iPr	3-CONHMe	H	1-Al-Pip(4)
403	H	H	iPr	2-CONHEt	H	1-Al-Pip(4)
404	H	H	iPr	3-CONHEt	H	1-Al-Pip(4)
405	H	H	iPr	2-CON(Me)$_2$	H	1-Al-Pip(4)
406	H	H	iPr	3-CON(Me)$_2$	H	1-Al-Pip(4)
407	H	H	iPr	2-CON(Me)Et	H	1-Al-Pip(4)
408	H	H	iPr	3-CON(Me)Et	H	1-Al-Pip(4)
409	H	H	iPr	2-CON(Et)$_2$	H	1-Al-Pip(4)
410	H	H	iPr	3-CON(Et)$_2$	H	1-Al-Pip(4)
411	H	H	iPr	3-F	5-F	1-Al-Pip(4)
412	H	H	iPr	3-Cl	5-Cl	1-Al-Pip(4)

413	H	H	iPr	3-Me	5-Me	1-AI-Pip(4)
414	H	H	iPr	3-Cl	5-$CONH_2$	1-AI-Pip(4)
415	H	H	iPr	2-Me	5-$CONH_2$	1-AI-Pip(4)
416	H	H	iPr	3-Me	5-$CONH_2$	1-AI-Pip(4)
417	H	H	iPr	3-$CONH_2$	5-$CONH_2$	1-AI-Pip(4)
418	6-OH	H	iPr	H	H	1-AI-Pip(4)
419	6-OH	H	iPr	2-F	H	1-AI-Pip(4)
420	6-OH	H	iPr	3-F	H	1-AI-Pip(4)
421	6-OH	H	iPr	2-Cl	H	1-AI-Pip(4)
422	6-OH	H	iPr	3-Cl	H	1-AI-Pip(4)
423	6-OH	H	iPr	2-Br	H	1-AI-Pip(4)
424	6-OH	H	iPr	3-Br	H	1-AI-Pip(4)
425	6-OH	H	iPr	2-I	H	1-AI-Pip(4)
426	6-OH	H	iPr	3-I	H	1-AI-Pip(4)
427	6-OH	H	iPr	2-Me	H	1-AI-Pip(4)
428	6-OH	H	iPr	3-Me	H	1-AI-Pip(4)
429	6-OH	H	iPr	2-Et	H	1-AI-Pip(4)
430	6-OH	H	iPr	3-Et	H	1-AI-Pip(4)
431	6-OH	H	iPr	2-Pr	H	1-AI-Pip(4)
432	6-OH	H	iPr	3-Pr	H	1-AI-Pip(4)
433	6-OH	H	iPr	2-Bu	H	1-AI-Pip(4)
434	6-OH	H	iPr	3-Bu	H	1-AI-Pip(4)
435	6-OH	H	iPr	2-Pn	H	1-AI-Pip(4)
436	6-OH	H	iPr	3-Pn	H	1-AI-Pip(4)
437	6-OH	H	iPr	2-Hx	H	1-AI-Pip(4)
438	6-OH	H	iPr	3-Hx	H	1-AI-Pip(4)
439	6-OH	H	iPr	2-CF_3	H	1-AI-Pip(4)
440	6-OH	H	iPr	3-CF_3	H	1-AI-Pip(4)
441	6-OH	H	iPr	2-OMe	H	1-AI-Pip(4)

442	6-OH	H	iPr	3-OMe	H	1-AI-Pip(4)
443	6-OH	H	iPr	2-OEt	H	1-AI-Pip(4)
444	6-OH	H	iPr	3-OEt	H	1-AI-Pip(4)
445	6-OH	H	iPr	2-COOH	H	1-AI-Pip(4)
446	6-OH	H	iPr	3-COOH	H	1-AI-Pip(4)
447	6-OH	H	iPr	2-COOMe	H	1-AI-Pip(4)
448	6-OH	H	iPr	3-COOMe	H	1-AI-Pip(4)
449	6-OH	H	iPr	2-COOEt	H	1-AI-Pip(4)
450	6-OH	H	iPr	3-COOEt	H	1-AI-Pip(4)
451	6-OH	H	iPr	2-COOPr	H	1-AI-Pip(4)
452	6-OH	H	iPr	3-COOPr	H	1-AI-Pip(4)
453	6-OH	H	iPr	2-COOBu	H	1-AI-Pip(4)
454	6-OH	H	iPr	3-COOBu	H	1-AI-Pip(4)
455	6-OH	H	iPr	2-COOPn	H	1-AI-Pip(4)
456	6-OH	H	iPr	3-COOPn	H	1-AI-Pip(4)
457	6-OH	H	iPr	2-COOHx	H	1-AI-Pip(4)
458	6-OH	H	iPr	3-COOHx	H	1-AI-Pip(4)
459	6-OH	H	iPr	2-CONH$_2$	H	1-AI-Pip(4)
460	6-OH	H	iPr	3-CONH$_2$	H	1-AI-Pip(4)
461	6-OH	H	iPr	2-CONHMe	H	1-AI-Pip(4)
462	6-OH	H	iPr	3-CONHMe	H	1-AI-Pip(4)
463	6-OH	H	iPr	2-CONHEt	H	1-AI-Pip(4)
464	6-OH	H	iPr	3-CONHEt	H	1-AI-Pip(4)
465	6-OH	H	iPr	2-CON(Me)$_2$	H	1-AI-Pip(4)
466	6-OH	H	iPr	3-CON(Me)$_2$	H	1-AI-Pip(4)
467	6-OH	H	iPr	2-CON(Me)Et	H	1-AI-Pip(4)
468	6-OH	H	iPr	3-CON(Me)Et	H	1-AI-Pip(4)
469	6-OH	H	iPr	2-CON(Et)$_2$	H	1-AI-Pip(4)
470	6-OH	H	iPr	3-CON(Et)$_2$	H	1-AI-Pip(4)

471	H	H	Bu	H	H	1-Al-Pip(4)
472	H	H	iBu	H	H	1-Al-Pip(4)
473	H	H	sBu	H	H	1-Al-Pip(4)
474	H	H	tBu	H	H	1-Al-Pip(4)
475	H	H	Pn	H	H	1-Al-Pip(4)
476	H	H	Hx	H	H	1-Al-Pip(4)
477	H	H	CH_2OH	H	H	1-Al-Pip(4)
478	H	H	$(CH_2)_2OH$	H	H	1-Al-Pip(4)
479	H	H	$(CH_2)_2OH$	2-F	H	1-Al-Pip(4)
480	H	H	$(CH_2)_2OH$	3-F	H	1-Al-Pip(4)
481	H	H	$(CH_2)_2OH$	2-Cl	H	1-Al-Pip(4)
482	H	H	$(CH_2)_2OH$	3-Cl	H	1-Al-Pip(4)
483	H	H	$(CH_2)_2OH$	2-Br	H	1-Al-Pip(4)
484	H	H	$(CH_2)_2OH$	3-Br	H	1-Al-Pip(4)
485	H	H	$(CH_2)_2OH$	2-I	H	1-Al-Pip(4)
486	H	H	$(CH_2)_2OH$	3-I	H	1-Al-Pip(4)
487	H	H	$(CH_2)_2OH$	2-Me	H	1-Al-Pip(4)
488	H	H	$(CH_2)_2OH$	3-Me	H	1-Al-Pip(4)
489	H	H	$(CH_2)_2OH$	2-Et	H	1-Al-Pip(4)
490	H	H	$(CH_2)_2OH$	3-Et	H	1-Al-Pip(4)
491	H	H	$(CH_2)_2OH$	2-Pr	H	1-Al-Pip(4)
492	H	H	$(CH_2)_2OH$	3-Pr	H	1-Al-Pip(4)
493	H	H	$(CH_2)_2OH$	2-Bu	H	1-Al-Pip(4)
494	H	H	$(CH_2)_2OH$	3-Bu	H	1-Al-Pip(4)
495	H	H	$(CH_2)_2OH$	2-Pn	H	1-Al-Pip(4)
496	H	H	$(CH_2)_2OH$	3-Pn	H	1-Al-Pip(4)
497	H	H	$(CH_2)_2OH$	2-Hx	H	1-Al-Pip(4)
498	H	H	$(CH_2)_2OH$	3-Hx	H	1-Al-Pip(4)
499	H	H	$(CH_2)_2OH$	2-CF_3	H	1-Al-Pip(4)

500	H	H	$(CH_2)_2OH$	3-CF_3	H	1-Al-Pip(4)
501	H	H	$(CH_2)_2OH$	2-OMe	H	1-Al-Pip(4)
502	H	H	$(CH_2)_2OH$	3-OMe	H	1-Al-Pip(4)
503	H	H	$(CH_2)_2OH$	2-OEt	H	1-Al-Pip(4)
504	H	H	$(CH_2)_2OH$	3-OEt	H	1-Al-Pip(4)
505	H	H	$(CH_2)_2OH$	2-COOH	H	1-Al-Pip(4)
506	H	H	$(CH_2)_2OH$	3-COOH	H	1-Al-Pip(4)
507	H	H	$(CH_2)_2OH$	2-COOMe	H	1-Al-Pip(4)
508	H	H	$(CH_2)_2OH$	3-COOMe	H	1-Al-Pip(4)
509	H	H	$(CH_2)_2OH$	2-COOEt	H	1-Al-Pip(4)
510	H	H	$(CH_2)_2OH$	3-COOEt	H	1-Al-Pip(4)
511	H	H	$(CH_2)_2OH$	2-COOPr	H	1-Al-Pip(4)
512	H	H	$(CH_2)_2OH$	3-COOPr	H	1-Al-Pip(4)
513	H	H	$(CH_2)_2OH$	2-COOBu	H	1-Al-Pip(4)
514	H	H	$(CH_2)_2OH$	3-COOBu	H	1-Al-Pip(4)
515	H	H	$(CH_2)_2OH$	2-COOPn	H	1-Al-Pip(4)
516	H	H	$(CH_2)_2OH$	3-COOPn	H	1-Al-Pip(4)
517	H	H	$(CH_2)_2OH$	2-COOHx	H	1-Al-Pip(4)
518	H	H	$(CH_2)_2OH$	3-COOHx	H	1-Al-Pip(4)
519	H	H	$(CH_2)_2OH$	2-$CONH_2$	H	1-Al-Pip(4)
520	H	H	$(CH_2)_2OH$	3-$CONH_2$	H	1-Al-Pip(4)
521	H	H	$(CH_2)_2OH$	2-CONHMe	H	1-Al-Pip(4)
522	H	H	$(CH_2)_2OH$	3-CONHMe	H	1-Al-Pip(4)
523	H	H	$(CH_2)_2OH$	2-CONHEt	H	1-Al-Pip(4)
524	H	H	$(CH_2)_2OH$	3-CONHEt	H	1-Al-Pip(4)
525	H	H	$(CH_2)_2OH$	2-$CON(Me)_2$	H	1-Al-Pip(4)
526	H	H	$(CH_2)_2OH$	3-$CON(Me)_2$	H	1-Al-Pip(4)
527	H	H	$(CH_2)_2OH$	2-CON(Me)Et	H	1-Al-Pip(4)
528	H	H	$(CH_2)_2OH$	3-CON(Me)Et	H	1-Al-Pip(4)

529	H	H	$(CH_2)_2OH$	2-CON(Et)$_2$	H	1-Al-Pip(4)
530	H	H	$(CH_2)_2OH$	3-CON(Et)$_2$	H	1-Al-Pip(4)
531	H	H	$(CH_2)_2OH$	3-F	5-F	1-Al-Pip(4)
532	H	H	$(CH_2)_2OH$	3-Cl	5-Cl	1-Al-Pip(4)
533	H	H	$(CH_2)_2OH$	3-Me	5-Me	1-Al-Pip(4)
534	H	H	$(CH_2)_2OH$	3-Cl	5-CONH$_2$	1-Al-Pip(4)
535	H	H	$(CH_2)_2OH$	2-Me	5-CONH$_2$	1-Al-Pip(4)
536	H	H	$(CH_2)_2OH$	3-Me	5-CONH$_2$	1-Al-Pip(4)
537	H	H	$(CH_2)_2OH$	3-CONH$_2$	5-CONH$_2$	1-Al-Pip(4)
538	H	H	$(CH_2)_3OH$	H	H	1-Al-Pip(4)
539	H	H	$(CH_2)_4OH$	H	H	1-Al-Pip(4)
540	H	H	$(CH_2)_5OH$	H	H	1-Al-Pip(4)
541	H	H	$(CH_2)_6OH$	H	H	1-Al-Pip(4)
542	H	H	CH_2COOH	H	H	1-Al-Pip(4)
543	H	H	CH_2COOH	2-F	H	1-Al-Pip(4)
544	H	H	CH_2COOH	3-F	H	1-Al-Pip(4)
545	H	H	CH_2COOH	2-Cl	H	1-Al-Pip(4)
546	H	H	CH_2COOH	3-Cl	H	1-Al-Pip(4)
547	H	H	CH_2COOH	2-Br	H	1-Al-Pip(4)
548	H	H	CH_2COOH	3-Br	H	1-Al-Pip(4)
549	H	H	CH_2COOH	2-I	H	1-Al-Pip(4)
550	H	H	CH_2COOH	3-I	H	1-Al-Pip(4)
551	H	H	CH_2COOH	2-Me	H	1-Al-Pip(4)
552	H	H	CH_2COOH	3-Me	H	1-Al-Pip(4)
553	H	H	CH_2COOH	2-Et	H	1-Al-Pip(4)
554	H	H	CH_2COOH	3-Et	H	1-Al-Pip(4)
555	H	H	CH_2COOH	2-Pr	H	1-Al-Pip(4)
556	H	H	CH_2COOH	3-Pr	H	1-Al-Pip(4)
557	H	H	CH_2COOH	2-Bu	H	1-Al-Pip(4)

558	H	H	CH_2COOH	3-Bu	H	1-AI-Pip(4)
559	H	H	CH_2COOH	2-Pn	H	1-AI-Pip(4)
560	H	H	CH_2COOH	3-Pn	H	1-AI-Pip(4)
561	H	H	CH_2COOH	2-Hx	H	1-AI-Pip(4)
562	H	H	CH_2COOH	3-Hx	H	1-AI-Pip(4)
563	H	H	CH_2COOH	2-CF_3	H	1-AI-Pip(4)
564	H	H	CH_2COOH	3-CF_3	H	1-AI-Pip(4)
565	H	H	CH_2COOH	2-OMe	H	1-AI-Pip(4)
566	H	H	CH_2COOH	3-OMe	H	1-AI-Pip(4)
567	H	H	CH_2COOH	2-OEt	H	1-AI-Pip(4)
568	H	H	CH_2COOH	3-OEt	H	1-AI-Pip(4)
569	H	H	CH_2COOH	2-COOH	H	1-AI-Pip(4)
570	H	H	CH_2COOH	3-COOH	H	1-AI-Pip(4)
571	H	H	CH_2COOH	2-COOMe	H	1-AI-Pip(4)
572	H	H	CH_2COOH	3-COOMe	H	1-AI-Pip(4)
573	H	H	CH_2COOH	2-COOEt	H	1-AI-Pip(4)
574	H	H	CH_2COOH	3-COOEt	H	1-AI-Pip(4)
575	H	H	CH_2COOH	2-COOPr	H	1-AI-Pip(4)
576	H	H	CH_2COOH	3-COOPr	H	1-AI-Pip(4)
577	H	H	CH_2COOH	2-COOBu	H	1-AI-Pip(4)
578	H	H	CH_2COOH	3-COOBu	H	1-AI-Pip(4)
579	H	H	CH_2COOH	2-COOPn	H	1-AI-Pip(4)
580	H	H	CH_2COOH	3-COOPn	H	1-AI-Pip(4)
581	H	H	CH_2COOH	2-COOHx	H	1-AI-Pip(4)
582	H	H	CH_2COOH	3-COOHx	H	1-AI-Pip(4)
583	H	H	CH_2COOH	2-$CONH_2$	H	1-AI-Pip(4)
584	H	H	CH_2COOH	3-$CONH_2$	H	1-AI-Pip(4)
585	H	H	CH_2COOH	2-CONHMe	H	1-AI-Pip(4)
586	H	H	CH_2COOH	3-CONHMe	H	1-AI-Pip(4)

587	H	H	CH_2COOH	2-CONHEt	H	1-Al-Pip(4)
588	H	H	CH_2COOH	3-CONHEt	H	1-Al-Pip(4)
589	H	H	CH_2COOH	2-CON(Me)$_2$	H	1-Al-Pip(4)
590	H	H	CH_2COOH	3-CON(Me)$_2$	H	1-Al-Pip(4)
591	H	H	CH_2COOH	2-CON(Me)Et	H	1-Al-Pip(4)
592	H	H	CH_2COOH	3-CON(Me)Et	H	1-Al-Pip(4)
593	H	H	CH_2COOH	2-CON(Et)$_2$	H	1-Al-Pip(4)
594	H	H	CH_2COOH	3-CON(Et)$_2$	H	1-Al-Pip(4)
595	H	H	CH_2COOH	3-F	5-F	1-Al-Pip(4)
596	H	H	CH_2COOH	3-Cl	5-Cl	1-Al-Pip(4)
597	H	H	CH_2COOH	3-Me	5-Me	1-Al-Pip(4)
598	H	H	CH_2COOH	3-Cl	5-CONH$_2$	1-Al-Pip(4)
599	H	H	CH_2COOH	2-Me	5-CONH$_2$	1-Al-Pip(4)
600	H	H	CH_2COOH	3-Me	5-CONH$_2$	1-Al-Pip(4)
601	H	H	CH_2COOH	3-CONH$_2$	5-CONH$_2$	1-Al-Pip(4)
602	6-OH	H	CH_2COOH	H	H	1-Al-Pip(4)
603	6-OH	H	CH_2COOH	2-F	H	1-Al-Pip(4)
604	6-OH	H	CH_2COOH	3-F	H	1-Al-Pip(4)
605	6-OH	H	CH_2COOH	2-Cl	H	1-Al-Pip(4)
606	6-OH	H	CH_2COOH	3-Cl	H	1-Al-Pip(4)
607	6-OH	H	CH_2COOH	2-Br	H	1-Al-Pip(4)
608	6-OH	H	CH_2COOH	3-Br	H	1-Al-Pip(4)
609	6-OH	H	CH_2COOH	2-I	H	1-Al-Pip(4)
610	6-OH	H	CH_2COOH	3-I	H	1-Al-Pip(4)
611	6-OH	H	CH_2COOH	2-Me	H	1-Al-Pip(4)
612	6-OH	H	CH_2COOH	3-Me	H	1-Al-Pip(4)
613	6-OH	H	CH_2COOH	2-Et	H	1-Al-Pip(4)
614	6-OH	H	CH_2COOH	3-Et	H	1-Al-Pip(4)
615	6-OH	H	CH_2COOH	2-Pr	H	1-Al-Pip(4)

616	6-OH	H	CH_2COOH	3-Pr	H	1-AI-Pip(4)
617	6-OH	H	CH_2COOH	2-Bu	H	1-AI-Pip(4)
618	6-OH	H	CH_2COOH	3-Bu	H	1-AI-Pip(4)
619	6-OH	H	CH_2COOH	2-Pn	H	1-AI-Pip(4)
620	6-OH	H	CH_2COOH	3-Pn	H	1-AI-Pip(4)
621	6-OH	H	CH_2COOH	2-Hx	H	1-AI-Pip(4)
622	6-OH	H	CH_2COOH	3-Hx	H	1-AI-Pip(4)
623	6-OH	H	CH_2COOH	2-CF_3	H	1-AI-Pip(4)
624	6-OH	H	CH_2COOH	3-CF_3	H	1-AI-Pip(4)
625	6-OH	H	CH_2COOH	2-OMe	H	1-AI-Pip(4)
626	6-OH	H	CH_2COOH	3-OMe	H	1-AI-Pip(4)
627	6-OH	H	CH_2COOH	2-OEt	H	1-AI-Pip(4)
628	6-OH	H	CH_2COOH	3-OEt	H	1-AI-Pip(4)
629	6-OH	H	CH_2COOH	2-COOH	H	1-AI-Pip(4)
630	6-OH	H	CH_2COOH	3-COOH	H	1-AI-Pip(4)
631	6-OH	H	CH_2COOH	2-COOMe	H	1-AI-Pip(4)
632	6-OH	H	CH_2COOH	3-COOMe	H	1-AI-Pip(4)
633	6-OH	H	CH_2COOH	2-COOEt	H	1-AI-Pip(4)
634	6-OH	H	CH_2COOH	3-COOEt	H	1-AI-Pip(4)
635	6-OH	H	CH_2COOH	2-COOPr	H	1-AI-Pip(4)
636	6-OH	H	CH_2COOH	3-COOPr	H	1-AI-Pip(4)
637	6-OH	H	CH_2COOH	2-COOBu	H	1-AI-Pip(4)
638	6-OH	H	CH_2COOH	3-COOBu	H	1-AI-Pip(4)
639	6-OH	H	CH_2COOH	2-COOPn	H	1-AI-Pip(4)
640	6-OH	H	CH_2COOH	3-COOPn	H	1-AI-Pip(4)
641	6-OH	H	CH_2COOH	2-COOHx	H	1-AI-Pip(4)
642	6-OH	H	CH_2COOH	3-COOHx	H	1-AI-Pip(4)
643	6-OH	H	CH_2COOH	2-$CONH_2$	H	1-AI-Pip(4)
644	6-OH	H	CH_2COOH	3-$CONH_2$	H	1-AI-Pip(4)

645	6-OH	H	CH_2COOH	2-CONHMe	H	1-Al-Pip(4)
646	6-OH	H	CH_2COOH	3-CONHMe	H	1-Al-Pip(4)
647	6-OH	H	CH_2COOH	2-CONHEt	H	1-Al-Pip(4)
648	6-OH	H	CH_2COOH	3-CONHEt	H	1-Al-Pip(4)
649	6-OH	H	CH_2COOH	2-CON(Me)$_2$	H	1-Al-Pip(4)
650	6-OH	H	CH_2COOH	3-CON(Me)$_2$	H	1-Al-Pip(4)
651	6-OH	H	CH_2COOH	2-CON(Me)Et	H	1-Al-Pip(4)
652	6-OH	H	CH_2COOH	3-CON(Me)Et	H	1-Al-Pip(4)
653	6-OH	H	CH_2COOH	2-CON(Et)$_2$	H	1-Al-Pip(4)
654	6-OH	H	CH_2COOH	3-CON(Et)$_2$	H	1-Al-Pip(4)
655	6-OH	H	CH_2COOH	3-F	5-F	1-Al-Pip(4)
656	6-OH	H	CH_2COOH	3-Cl	5-Cl	1-Al-Pip(4)
657	6-OH	H	CH_2COOH	3-Me	5-Me	1-Al-Pip(4)
658	6-OH	H	CH_2COOH	3-Cl	5-CONH$_2$	1-Al-Pip(4)
659	6-OH	H	CH_2COOH	2-Me	5-CONH$_2$	1-Al-Pip(4)
660	6-OH	H	CH_2COOH	3-Me	5-CONH$_2$	1-Al-Pip(4)
661	6-OH	H	CH_2COOH	3-CONH$_2$	5-CONH$_2$	1-Al-Pip(4)
662	H	H	$(CH_2)_2COOH$	H	H	1-Al-Pip(4)
663	H	H	$(CH_2)_3COOH$	H	H	1-Al-Pip(4)
664	H	H	$(CH_2)_4COOH$	H	H	1-Al-Pip(4)
665	H	H	$(CH_2)_5COOH$	H	H	1-Al-Pip(4)
666	H	H	$(CH_2)_6COOH$	H	H	1-Al-Pip(4)
667	H	H	CH_2COOMe	H	H	1-Al-Pip(4)
668	H	H	CH_2COOEt	H	H	1-Al-Pip(4)
669	H	H	CH_2COOEt	2-F	H	1-Al-Pip(4)
670	H	H	CH_2COOEt	3-F	H	1-Al-Pip(4)
671	H	H	CH_2COOEt	2-Cl	H	1-Al-Pip(4)
672	H	H	CH_2COOEt	3-Cl	H	1-Al-Pip(4)
673	H	H	CH_2COOEt	2-Br	H	1-Al-Pip(4)

674	H	H	CH_2COOEt	3-Br	H	1-Al-Pip(4)
675	H	H	CH_2COOEt	2-I	H	1-Al-Pip(4)
676	H	H	CH_2COOEt	3-I	H	1-Al-Pip(4)
677	H	H	CH_2COOEt	2-Me	H	1-Al-Pip(4)
678	H	H	CH_2COOEt	3-Me	H	1-Al-Pip(4)
679	H	H	CH_2COOEt	2-Et	H	1-Al-Pip(4)
680	H	H	CH_2COOEt	3-Et	H	1-Al-Pip(4)
681	H	H	CH_2COOEt	2-Pr	H	1-Al-Pip(4)
682	H	H	CH_2COOEt	3-Pr	H	1-Al-Pip(4)
683	H	H	CH_2COOEt	2-Bu	H	1-Al-Pip(4)
684	H	H	CH_2COOEt	3-Bu	H	1-Al-Pip(4)
685	H	H	CH_2COOEt	2-Pn	H	1-Al-Pip(4)
686	H	H	CH_2COOEt	3-Pn	H	1-Al-Pip(4)
687	H	H	CH_2COOEt	2-Hx	H	1-Al-Pip(4)
688	H	H	CH_2COOEt	3-Hx	H	1-Al-Pip(4)
689	H	H	CH_2COOEt	2-CF_3	H	1-Al-Pip(4)
690	H	H	CH_2COOEt	3-CF_3	H	1-Al-Pip(4)
691	H	H	CH_2COOEt	2-OMe	H	1-Al-Pip(4)
692	H	H	CH_2COOEt	3-OMe	H	1-Al-Pip(4)
693	H	H	CH_2COOEt	2-OEt	H	1-Al-Pip(4)
694	H	H	CH_2COOEt	3-OEt	H	1-Al-Pip(4)
695	H	H	CH_2COOEt	2-COOH	H	1-Al-Pip(4)
696	H	H	CH_2COOEt	3-COOH	H	1-Al-Pip(4)
697	H	H	CH_2COOEt	2-COOMe	H	1-Al-Pip(4)
698	H	H	CH_2COOEt	3-COOMe	H	1-Al-Pip(4)
699	H	H	CH_2COOEt	2-COOEt	H	1-Al-Pip(4)
700	H	H	CH_2COOEt	3-COOEt	H	1-Al-Pip(4)
701	H	H	CH_2COOEt	2-COOPr	H	1-Al-Pip(4)
702	H	H	CH_2COOEt	3-COOPr	H	1-Al-Pip(4)

703	H	H	CH_2COOEt	2-COOBu	H	1-AI-Pip(4)
704	H	H	CH_2COOEt	3-COOBu	H	1-AI-Pip(4)
705	H	H	CH_2COOEt	2-COOPn	H	1-AI-Pip(4)
706	H	H	CH_2COOEt	3-COOPn	H	1-AI-Pip(4)
707	H	H	CH_2COOEt	2-COOHx	H	1-AI-Pip(4)
708	H	H	CH_2COOEt	3-COOHx	H	1-AI-Pip(4)
709	H	H	CH_2COOEt	2-$CONH_2$	H	1-AI-Pip(4)
710	H	H	CH_2COOEt	3-$CONH_2$	H	1-AI-Pip(4)
711	H	H	CH_2COOEt	2-CONHMe	H	1-AI-Pip(4)
712	H	H	CH_2COOEt	3-CONHMe	H	1-AI-Pip(4)
713	H	H	CH_2COOEt	2-CONHEt	H	1-AI-Pip(4)
714	H	H	CH_2COOEt	3-CONHEt	H	1-AI-Pip(4)
715	H	H	CH_2COOEt	2-$CON(Me)_2$	H	1-AI-Pip(4)
716	H	H	CH_2COOEt	3-$CON(Me)_2$	H	1-AI-Pip(4)
717	H	H	CH_2COOEt	2-CON(Me)Et	H	1-AI-Pip(4)
718	H	H	CH_2COOEt	3-CON(Me)Et	H	1-AI-Pip(4)
719	H	H	CH_2COOEt	2-$CON(Et)_2$	H	1-AI-Pip(4)
720	H	H	CH_2COOEt	3-$CON(Et)_2$	H	1-AI-Pip(4)
721	H	H	CH_2COOEt	3-F	5-F	1-AI-Pip(4)
722	H	H	CH_2COOEt	3-Cl	5-Cl	1-AI-Pip(4)
723	H	H	CH_2COOEt	3-Me	5-Me	1-AI-Pip(4)
724	H	H	CH_2COOEt	3-Cl	5-$CONH_2$	1-AI-Pip(4)
725	H	H	CH_2COOEt	2-Me	5-$CONH_2$	1-AI-Pip(4)
726	H	H	CH_2COOEt	3-Me	5-$CONH_2$	1-AI-Pip(4)
727	H	H	CH_2COOEt	3-$CONH_2$	5-$CONH_2$	1-AI-Pip(4)
728	6-OH	H	CH_2COOEt	H	H	1-AI-Pip(4)
729	6-OH	H	CH_2COOEt	2-F	H	1-AI-Pip(4)
730	6-OH	H	CH_2COOEt	3-F	H	1-AI-Pip(4)
731	6-OH	H	CH_2COOEt	2-Cl	H	1-AI-Pip(4)

732	6-OH	H	CH_2COOEt	3-Cl	H	1-AI-Pip(4)
733	6-OH	H	CH_2COOEt	2-Br	H	1-AI-Pip(4)
734	6-OH	H	CH_2COOEt	3-Br	H	1-AI-Pip(4)
735	6-OH	H	CH_2COOEt	2-I	H	1-AI-Pip(4)
736	6-OH	H	CH_2COOEt	3-I	H	1-AI-Pip(4)
737	6-OH	H	CH_2COOEt	2-Me	H	1-AI-Pip(4)
738	6-OH	H	CH_2COOEt	3-Me	H	1-AI-Pip(4)
739	6-OH	H	CH_2COOEt	2-Et	H	1-AI-Pip(4)
740	6-OH	H	CH_2COOEt	3-Et	H	1-AI-Pip(4)
741	6-OH	H	CH_2COOEt	2-Pr	H	1-AI-Pip(4)
742	6-OH	H	CH_2COOEt	3-Pr	H	1-AI-Pip(4)
743	6-OH	H	CH_2COOEt	2-Bu	H	1-AI-Pip(4)
744	6-OH	H	CH_2COOEt	3-Bu	H	1-AI-Pip(4)
745	6-OH	H	CH_2COOEt	2-Pn	H	1-AI-Pip(4)
746	6-OH	H	CH_2COOEt	3-Pn	H	1-AI-Pip(4)
747	6-OH	H	CH_2COOEt	2-Hx	H	1-AI-Pip(4)
748	6-OH	H	CH_2COOEt	3-Hx	H	1-AI-Pip(4)
749	6-OH	H	CH_2COOEt	2-CF_3	H	1-AI-Pip(4)
750	6-OH	H	CH_2COOEt	3-CF_3	H	1-AI-Pip(4)
751	6-OH	H	CH_2COOEt	2-OMe	H	1-AI-Pip(4)
752	6-OH	H	CH_2COOEt	3-OMe	H	1-AI-Pip(4)
753	6-OH	H	CH_2COOEt	2-OEt	H	1-AI-Pip(4)
754	6-OH	H	CH_2COOEt	3-OEt	H	1-AI-Pip(4)
755	6-OH	H	CH_2COOEt	2-COOH	H	1-AI-Pip(4)
756	6-OH	H	CH_2COOEt	3-COOH	H	1-AI-Pip(4)
757	6-OH	H	CH_2COOEt	2-COOMe	H	1-AI-Pip(4)
758	6-OH	H	CH_2COOEt	3-COOMe	H	1-AI-Pip(4)
759	6-OH	H	CH_2COOEt	2-COOEt	H	1-AI-Pip(4)
760	6-OH	H	CH_2COOEt	3-COOEt	H	1-AI-Pip(4)

761	6-OH	H	CH$_2$COOEt	2-COOPr	H	1-AI-Pip(4)
762	6-OH	H	CH$_2$COOEt	3-COOPr	H	1-AI-Pip(4)
763	6-OH	H	CH$_2$COOEt	2-COOBu	H	1-AI-Pip(4)
764	6-OH	H	CH$_2$COOEt	3-COOBu	H	1-AI-Pip(4)
765	6-OH	H	CH$_2$COOEt	2-COOPn	H	1-AI-Pip(4)
766	6-OH	H	CH$_2$COOEt	3-COOPn	H	1-AI-Pip(4)
767	6-OH	H	CH$_2$COOEt	2-COOHx	H	1-AI-Pip(4)
768	6-OH	H	CH$_2$COOEt	3-COOHx	H	1-AI-Pip(4)
769	6-OH	H	CH$_2$COOEt	2-CONH$_2$	H	1-AI-Pip(4)
770	6-OH	H	CH$_2$COOEt	3-CONH$_2$	H	1-AI-Pip(4)
771	6-OH	H	CH$_2$COOEt	2-CONHMe	H	1-AI-Pip(4)
772	6-OH	H	CH$_2$COOEt	3-CONHMe	H	1-AI-Pip(4)
773	6-OH	H	CH$_2$COOEt	2-CONHEt	H	1-AI-Pip(4)
774	6-OH	H	CH$_2$COOEt	3-CONHEt	H	1-AI-Pip(4)
775	6-OH	H	CH$_2$COOEt	2-CON(Me)$_2$	H	1-AI-Pip(4)
776	6-OH	H	CH$_2$COOEt	3-CON(Me)$_2$	H	1-AI-Pip(4)
777	6-OH	H	CH$_2$COOEt	2-CON(Me)Et	H	1-AI-Pip(4)
778	6-OH	H	CH$_2$COOEt	3-CON(Me)Et	H	1-AI-Pip(4)
779	6-OH	H	CH$_2$COOEt	2-CON(Et)$_2$	H	1-AI-Pip(4)
780	6-OH	H	CH$_2$COOEt	3-CON(Et)$_2$	H	1-AI-Pip(4)
781	6-OH	H	CH$_2$COOEt	3-F	5-F	1-AI-Pip(4)
782	6-OH	H	CH$_2$COOEt	3-Cl	5-Cl	1-AI-Pip(4)
783	6-OH	H	CH$_2$COOEt	3-Me	5-Me	1-AI-Pip(4)
784	6-OH	H	CH$_2$COOEt	3-Cl	5-CONH$_2$	1-AI-Pip(4)
785	6-OH	H	CH$_2$COOEt	2-Me	5-CONH$_2$	1-AI-Pip(4)
786	6-OH	H	CH$_2$COOEt	3-Me	5-CONH$_2$	1-AI-Pip(4)
787	6-OH	H	CH$_2$COOEt	3-CONH$_2$	5-CONH$_2$	1-AI-Pip(4)
788	H	H	CH(CH$_3$)COOEt	H	H	1-AI-Pip(4)
789	H	H	CH(CH$_3$)COOEt	2-F	H	1-AI-Pip(4)

790	H	H	CH(CH$_3$)COOEt	3-F	H	1-AI-Pip(4)
791	H	H	CH(CH$_3$)COOEt	2-Cl	H	1-AI-Pip(4)
792	H	H	CH(CH$_3$)COOEt	3-Cl	H	1-AI-Pip(4)
793	H	H	CH(CH$_3$)COOEt	2-Br	H	1-AI-Pip(4)
794	H	H	CH(CH$_3$)COOEt	3-Br	H	1-AI-Pip(4)
795	H	H	CH(CH$_3$)COOEt	2-I	H	1-AI-Pip(4)
796	H	H	CH(CH$_3$)COOEt	3-I	H	1-AI-Pip(4)
797	H	H	CH(CH$_3$)COOEt	2-Me	H	1-AI-Pip(4)
798	H	H	CH(CH$_3$)COOEt	3-Me	H	1-AI-Pip(4)
799	H	H	CH(CH$_3$)COOEt	2-Et	H	1-AI-Pip(4)
800	H	H	CH(CH$_3$)COOEt	3-Et	H	1-AI-Pip(4)
801	H	H	CH(CH$_3$)COOEt	2-Pr	H	1-AI-Pip(4)
802	H	H	CH(CH$_3$)COOEt	3-Pr	H	1-AI-Pip(4)
803	H	H	CH(CH$_3$)COOEt	2-Bu	H	1-AI-Pip(4)
804	H	H	CH(CH$_3$)COOEt	3-Bu	H	1-AI-Pip(4)
805	H	H	CH(CH$_3$)COOEt	2-Pn	H	1-AI-Pip(4)
806	H	H	CH(CH$_3$)COOEt	3-Pn	H	1-AI-Pip(4)
807	H	H	CH(CH$_3$)COOEt	2-Hx	H	1-AI-Pip(4)
808	H	H	CH(CH$_3$)COOEt	3-Hx	H	1-AI-Pip(4)
809	H	H	CH(CH$_3$)COOEt	2-CF$_3$	H	1-AI-Pip(4)
810	H	H	CH(CH$_3$)COOEt	3-CF$_3$	H	1-AI-Pip(4)
811	H	H	CH(CH$_3$)COOEt	2-OMe	H	1-AI-Pip(4)
812	H	H	CH(CH$_3$)COOEt	3-OMe	H	1-AI-Pip(4)
813	H	H	CH(CH$_3$)COOEt	2-OEt	H	1-AI-Pip(4)
814	H	H	CH(CH$_3$)COOEt	3-OEt	H	1-AI-Pip(4)
815	H	H	CH(CH$_3$)COOEt	2-COOH	H	1-AI-Pip(4)
816	H	H	CH(CH$_3$)COOEt	3-COOH	H	1-AI-Pip(4)
817	H	H	CH(CH$_3$)COOEt	2-COOMe	H	1-AI-Pip(4)
818	H	H	CH(CH$_3$)COOEt	3-COOMe	H	1-AI-Pip(4)

819	H	H	$CH(CH_3)COOEt$	2-COOEt	H	1-AI-Pip(4)
820	H	H	$CH(CH_3)COOEt$	3-COOEt	H	1-AI-Pip(4)
821	H	H	$CH(CH_3)COOEt$	2-COOPr	H	1-AI-Pip(4)
822	H	H	$CH(CH_3)COOEt$	3-COOPr	H	1-AI-Pip(4)
823	H	H	$CH(CH_3)COOEt$	2-COOBu	H	1-AI-Pip(4)
824	H	H	$CH(CH_3)COOEt$	3-COOBu	H	1-AI-Pip(4)
825	H	H	$CH(CH_3)COOEt$	2-COOPn	H	1-AI-Pip(4)
826	H	H	$CH(CH_3)COOEt$	3-COOPn	H	1-AI-Pip(4)
827	H	H	$CH(CH_3)COOEt$	2-COOHx	H	1-AI-Pip(4)
828	H	H	$CH(CH_3)COOEt$	3-COOHx	H	1-AI-Pip(4)
829	H	H	$CH(CH_3)COOEt$	2-$CONH_2$	H	1-AI-Pip(4)
830	H	H	$CH(CH_3)COOEt$	3-$CONH_2$	H	1-AI-Pip(4)
831	H	H	$CH(CH_3)COOEt$	2-CONHMe	H	1-AI-Pip(4)
832	H	H	$CH(CH_3)COOEt$	3-CONHMe	H	1-AI-Pip(4)
833	H	H	$CH(CH_3)COOEt$	2-CONHEt	H	1-AI-Pip(4)
834	H	H	$CH(CH_3)COOEt$	3-CONHEt	H	1-AI-Pip(4)
835	H	H	$CH(CH_3)COOEt$	2-$CON(Me)_2$	H	1-AI-Pip(4)
836	H	H	$CH(CH_3)COOEt$	3-$CON(Me)_2$	H	1-AI-Pip(4)
837	H	H	$CH(CH_3)COOEt$	2-CON(Me)Et	H	1-AI-Pip(4)
838	H	H	$CH(CH_3)COOEt$	3-CON(Me)Et	H	1-AI-Pip(4)
839	H	H	$CH(CH_3)COOEt$	2-$CON(Et)_2$	H	1-AI-Pip(4)
840	H	H	$CH(CH_3)COOEt$	3-$CON(Et)_2$	H	1-AI-Pip(4)
841	H	H	$CH(CH_3)COOEt$	3-F	5-F	1-AI-Pip(4)
842	H	H	$CH(CH_3)COOEt$	3-Cl	5-Cl	1-AI-Pip(4)
843	H	H	$CH(CH_3)COOEt$	3-Me	5-Me	1-AI-Pip(4)
844	H	H	$CH(CH_3)COOEt$	3-Cl	5-$CONH_2$	1-AI-Pip(4)
845	H	H	$CH(CH_3)COOEt$	2-Me	5-$CONH_2$	1-AI-Pip(4)
846	H	H	$CH(CH_3)COOEt$	3-Me	5-$CONH_2$	1-AI-Pip(4)
847	H	H	$CH(CH_3)COOEt$	3-$CONH_2$	5-$CONH_2$	1-AI-Pip(4)

848	H	H	$(CH_2)_2COOEt$	H	H	1-AI-Pip(4)
849	H	H	$(CH_2)_3COOEt$	H	H	1-AI-Pip(4)
850	H	H	$(CH_2)_4COOEt$	H	H	1-AI-Pip(4)
851	H	H	$(CH_2)_5COOEt$	H	H	1-AI-Pip(4)
852	H	H	$(CH_2)_6COOEt$	H	H	1-AI-Pip(4)
853	H	H	CH_2COCH_2COOMe	H	H	1-AI-Pip(4)
854	H	H	CH_2COCH_2COOEt	H	H	1-AI-Pip(4)
855	H	H	CH_2COCH_2COOPr	H	H	1-AI-Pip(4)
856	H	H	CH_2COCH_2COOBu	H	H	1-AI-Pip(4)
857	H	H	CH_2COCH_2COOPn	H	H	1-AI-Pip(4)
858	H	H	CH_2COCH_2COOHx	H	H	1-AI-Pip(4)
859	H	H	$(CH_2)_2COCH_2COOEt$	H	H	1-AI-Pip(4)
860	H	H	$(CH_2)_3COCH_2COOEt$	H	H	1-AI-Pip(4)
861	H	H	$(CH_2)_4COCH_2COOEt$	H	H	1-AI-Pip(4)
862	H	H	$(CH_2)_5COCH_2COOEt$	H	H	1-AI-Pip(4)
863	H	H	$(CH_2)_6COCH_2COOEt$	H	H	1-AI-Pip(4)
864	H	H	Bn	H	H	1-AI-Pip(4)
865	H	H	Bn	2-F	H	1-AI-Pip(4)
866	H	H	Bn	3-F	H	1-AI-Pip(4)
867	H	H	Bn	2-Cl	H	1-AI-Pip(4)
868	H	H	Bn	3-Cl	H	1-AI-Pip(4)
869	H	H	Bn	2-Br	H	1-AI-Pip(4)
870	H	H	Bn	3-Br	H	1-AI-Pip(4)
871	H	H	Bn	2-I	H	1-AI-Pip(4)
872	H	H	Bn	3-I	H	1-AI-Pip(4)
873	H	H	Bn	2-Me	H	1-AI-Pip(4)
874	H	H	Bn	3-Me	H	1-AI-Pip(4)
875	H	H	Bn	2-Et	H	1-AI-Pip(4)
876	H	H	Bn	3-Et	H	1-AI-Pip(4)

877	H	H	Bn	2-Pr	H	1-AI-Pip(4)
878	H	H	Bn	3-Pr	H	1-AI-Pip(4)
879	H	H	Bn	2-Bu	H	1-AI-Pip(4)
880	H	H	Bn	3-Bu	H	1-AI-Pip(4)
881	H	H	Bn	2-Pn	H	1-AI-Pip(4)
882	H	H	Bn	3-Pn	H	1-AI-Pip(4)
883	H	H	Bn	2-Hx	H	1-AI-Pip(4)
884	H	H	Bn	3-Hx	H	1-AI-Pip(4)
885	H	H	Bn	2-CF_3	H	1-AI-Pip(4)
886	H	H	Bn	3-CF_3	H	1-AI-Pip(4)
887	H	H	Bn	2-OMe	H	1-AI-Pip(4)
888	H	H	Bn	3-OMe	H	1-AI-Pip(4)
889	H	H	Bn	2-OEt	H	1-AI-Pip(4)
890	H	H	Bn	3-OEt	H	1-AI-Pip(4)
891	H	H	Bn	2-COOH	H	1-AI-Pip(4)
892	H	H	Bn	3-COOH	H	1-AI-Pip(4)
893	H	H	Bn	2-COOMe	H	1-AI-Pip(4)
894	H	H	Bn	3-COOMe	H	1-AI-Pip(4)
895	H	H	Bn	2-COOEt	H	1-AI-Pip(4)
896	H	H	Bn	3-COOEt	H	1-AI-Pip(4)
897	H	H	Bn	2-COOPr	H	1-AI-Pip(4)
898	H	H	Bn	3-COOPr	H	1-AI-Pip(4)
899	H	H	Bn	2-COOBu	H	1-AI-Pip(4)
900	H	H	Bn	3-COOBu	H	1-AI-Pip(4)
901	H	H	Bn	2-COOPn	H	1-AI-Pip(4)
902	H	H	Bn	3-COOPn	H	1-AI-Pip(4)
903	H	H	Bn	2-COOHx	H	1-AI-Pip(4)
904	H	H	Bn	3-COOHx	H	1-AI-Pip(4)
905	H	H	Bn	2-$CONH_2$	H	1-AI-Pip(4)

906	H	H	Bn	3-$CONH_2$	H	1-AI-Pip(4)
907	H	H	Bn	2-CONHMe	H	1-AI-Pip(4)
908	H	H	Bn	3-CONHMe	H	1-AI-Pip(4)
909	H	H	Bn	2-CONHEt	H	1-AI-Pip(4)
910	H	H	Bn	3-CONHEt	H	1-AI-Pip(4)
911	H	H	Bn	2-$CON(Me)_2$	H	1-AI-Pip(4)
912	H	H	Bn	3-$CON(Me)_2$	H	1-AI-Pip(4)
913	H	H	Bn	2-CON(Me)Et	H	1-AI-Pip(4)
914	H	H	Bn	3-CON(Me)Et	H	1-AI-Pip(4)
915	H	H	Bn	2-$CON(Et)_2$	H	1-AI-Pip(4)
916	H	H	Bn	3-$CON(Et)_2$	H	1-AI-Pip(4)
917	H	H	Bn	3-F	5-F	1-AI-Pip(4)
918	H	H	Bn	3-Cl	5-Cl	1-AI-Pip(4)
919	H	H	Bn	3-Me	5-Me	1-AI-Pip(4)
920	H	H	Bn	3-Cl	5-$CONH_2$	1-AI-Pip(4)
921	H	H	Bn	2-Me	5-$CONH_2$	1-AI-Pip(4)
922	H	H	Bn	3-Me	5-$CONH_2$	1-AI-Pip(4)
923	H	H	Bn	3-$CONH_2$	5-$CONH_2$	1-AI-Pip(4)
924	H	H	$CH_2Np(1)$	H	H	1-AI-Pip(4)
925	6-OH	H	$CH_2Np(1)$	H	H	1-AI-Pip(4)
926	H	H	$CH_2Np(2)$	H	H	1-AI-Pip(4)
927	6-OH	H	$CH_2Np(2)$	H	H	1-AI-Pip(4)
928	H	H	$(CH_2)_2Ph$	H	H	1-AI-Pip(4)
929	6-OH	H	$(CH_2)_2Ph$	H	H	1-AI-Pip(4)
930	H	H	$(CH_2)_2Np(1)$	H	H	1-AI-Pip(4)
931	6-OH	H	$(CH_2)_2Np(1)$	H	H	1-AI-Pip(4)
932	H	H	$(CH_2)_2Np(2)$	H	H	1-AI-Pip(4)
933	6-OH	H	$(CH_2)_2Np(2)$	H	H	1-AI-Pip(4)
934	H	H	$(CH_2)_3Ph$	H	H	1-AI-Pip(4)

935	6-OH	H	$(CH_2)_3Ph$	H	H	1-AI-Pip(4)
936	H	H	$(CH_2)_3Np(1)$	H	H	1-AI-Pip(4)
937	6-OH	H	$(CH_2)_3Np(1)$	H	H	1-AI-Pip(4)
938	H	H	$(CH_2)_3Np(2)$	H	H	1-AI-Pip(4)
939	6-OH	H	$(CH_2)_3Np(2)$	H	H	1-AI-Pip(4)
940	H	H	$(CH_2)_4Ph$	H	H	1-AI-Pip(4)
941	6-OH	H	$(CH_2)_4Ph$	H	H	1-AI-Pip(4)
942	H	H	$(CH_2)_5Ph$	H	H	1-AI-Pip(4)
943	6-OH	H	$(CH_2)_5Ph$	H	H	1-AI-Pip(4)
944	H	H	$(CH_2)_6Ph$	H	H	1-AI-Pip(4)
945	6-OH	H	$(CH_2)_6Ph$	H	H	1-AI-Pip(4)
946	H	H	CHO	H	H	1-AI-Pip(4)
947	6-OH	H	CHO	H	H	1-AI-Pip(4)
948	H	H	Ac	H	H	1-AI-Pip(4)
949	H	H	Ac	2-F	H	1-AI-Pip(4)
950	H	H	Ac	3-F	H	1-AI-Pip(4)
951	H	H	Ac	2-Cl	H	1-AI-Pip(4)
952	H	H	Ac	3-Cl	H	1-AI-Pip(4)
953	H	H	Ac	2-Br	H	1-AI-Pip(4)
954	H	H	Ac	3-Br	H	1-AI-Pip(4)
955	H	H	Ac	2-I	H	1-AI-Pip(4)
956	H	H	Ac	3-I	H	1-AI-Pip(4)
957	H	H	Ac	2-Me	H	1-AI-Pip(4)
958	H	H	Ac	3-Me	H	1-AI-Pip(4)
959	H	H	Ac	2-Et	H	1-AI-Pip(4)
960	H	H	Ac	3-Et	H	1-AI-Pip(4)
961	H	H	Ac	2-Pr	H	1-AI-Pip(4)
962	H	H	Ac	3-Pr	H	1-AI-Pip(4)
963	H	H	Ac	2-Bu	H	1-AI-Pip(4)

964	H	H	Ac	3-Bu	H	1-AI-Pip(4)
965	H	H	Ac	2-Pn	H	1-AI-Pip(4)
966	H	H	Ac	3-Pn	H	1-AI-Pip(4)
967	H	H	Ac	2-Hx	H	1-AI-Pip(4)
968	H	H	Ac	3-Hx	H	1-AI-Pip(4)
969	H	H	Ac	2-CF$_3$	H	1-AI-Pip(4)
970	H	H	Ac	3-CF$_3$	H	1-AI-Pip(4)
971	H	H	Ac	2-OMe	H	1-AI-Pip(4)
972	H	H	Ac	3-OMe	H	1-AI-Pip(4)
973	H	H	Ac	2-OEt	H	1-AI-Pip(4)
974	H	H	Ac	3-OEt	H	1-AI-Pip(4)
975	H	H	Ac	2-COOH	H	1-AI-Pip(4)
976	H	H	Ac	3-COOH	H	1-AI-Pip(4)
977	H	H	Ac	2-COOMe	H	1-AI-Pip(4)
978	H	H	Ac	3-COOMe	H	1-AI-Pip(4)
979	H	H	Ac	2-COOEt	H	1-AI-Pip(4)
980	H	H	Ac	3-COOEt	H	1-AI-Pip(4)
981	H	H	Ac	2-COOPr	H	1-AI-Pip(4)
982	H	H	Ac	3-COOPr	H	1-AI-Pip(4)
983	H	H	Ac	2-COOBu	H	1-AI-Pip(4)
984	H	H	Ac	3-COOBu	H	1-AI-Pip(4)
985	H	H	Ac	2-COOPn	H	1-AI-Pip(4)
986	H	H	Ac	3-COOPn	H	1-AI-Pip(4)
987	H	H	Ac	2-COOHx	H	1-AI-Pip(4)
988	H	H	Ac	3-COOHx	H	1-AI-Pip(4)
989	H	H	Ac	2-CONH$_2$	H	1-AI-Pip(4)
990	H	H	Ac	3-CONH$_2$	H	1-AI-Pip(4)
991	H	H	Ac	2-CONHMe	H	1-AI-Pip(4)
992	H	H	Ac	3-CONHMe	H	1-AI-Pip(4)

993	H	H	Ac	2-CONHEt	H	1-AI-Pip(4)
994	H	H	Ac	3-CONHEt	H	1-AI-Pip(4)
995	H	H	Ac	2-CON(Me)$_2$	H	1-AI-Pip(4)
996	H	H	Ac	3-CON(Me)$_2$	H	1-AI-Pip(4)
997	H	H	Ac	2-CON(Me)Et	H	1-AI-Pip(4)
998	H	H	Ac	3-CON(Me)Et	H	1-AI-Pip(4)
999	H	H	Ac	2-CON(Et)$_2$	H	1-AI-Pip(4)
1000	H	H	Ac	3-CON(Et)$_2$	H	1-AI-Pip(4)
1001	H	H	Ac	3-F	5-F	1-AI-Pip(4)
1002	H	H	Ac	3-Cl	5-Cl	1-AI-Pip(4)
1003	H	H	Ac	3-Me	5-Me	1-AI-Pip(4)
1004	H	H	Ac	3-Cl	5-CONH$_2$	1-AI-Pip(4)
1005	H	H	Ac	2-Me	5-CONH$_2$	1-AI-Pip(4)
1006	H	H	Ac	3-Me	5-CONH$_2$	1-AI-Pip(4)
1007	H	H	Ac	3-CONH$_2$	5-CONH$_2$	1-AI-Pip(4)
1008	H	H	Prn	H	H	1-AI-Pip(4)
1009	6-OH	H	Prn	H	H	1-AI-Pip(4)
1010	H	H	Byr	H	H	1-AI-Pip(4)
1011	6-OH	H	Byr	H	H	1-AI-Pip(4)
1012	H	H	Va	H	H	1-AI-Pip(4)
1013	6-OH	H	Va	H	H	1-AI-Pip(4)
1014	H	H	COCH$_2$OH	H	H	1-AI-Pip(4)
1015	H	H	COCH$_2$OH	2-F	H	1-AI-Pip(4)
1016	H	H	COCH$_2$OH	3-F	H	1-AI-Pip(4)
1017	H	H	COCH$_2$OH	2-Cl	H	1-AI-Pip(4)
1018	H	H	COCH$_2$OH	3-Cl	H	1-AI-Pip(4)
1019	H	H	COCH$_2$OH	2-Br	H	1-AI-Pip(4)
1020	H	H	COCH$_2$OH	3-Br	H	1-AI-Pip(4)
1021	H	H	COCH$_2$OH	2-I	H	1-AI-Pip(4)

1022	H	H	$COCH_2OH$	3-I	H	1-AI-Pip(4)
1023	H	H	$COCH_2OH$	2-Me	H	1-AI-Pip(4)
1024	H	H	$COCH_2OH$	3-Me	H	1-AI-Pip(4)
1025	H	H	$COCH_2OH$	2-Et	H	1-AI-Pip(4)
1026	H	H	$COCH_2OH$	3-Et	H	1-AI-Pip(4)
1027	H	H	$COCH_2OH$	2-Pr	H	1-AI-Pip(4)
1028	H	H	$COCH_2OH$	3-Pr	H	1-AI-Pip(4)
1029	H	H	$COCH_2OH$	2-Bu	H	1-AI-Pip(4)
1030	H	H	$COCH_2OH$	3-Bu	H	1-AI-Pip(4)
1031	H	H	$COCH_2OH$	2-Pn	H	1-AI-Pip(4)
1032	H	H	$COCH_2OH$	3-Pn	H	1-AI-Pip(4)
1033	H	H	$COCH_2OH$	2-Hx	H	1-AI-Pip(4)
1034	H	H	$COCH_2OH$	3-Hx	H	1-AI-Pip(4)
1035	H	H	$COCH_2OH$	2-CF_3	H	1-AI-Pip(4)
1036	H	H	$COCH_2OH$	3-CF_3	H	1-AI-Pip(4)
1037	H	H	$COCH_2OH$	2-OMe	H	1-AI-Pip(4)
1038	H	H	$COCH_2OH$	3-OMe	H	1-AI-Pip(4)
1039	H	H	$COCH_2OH$	2-OEt	H	1-AI-Pip(4)
1040	H	H	$COCH_2OH$	3-OEt	H	1-AI-Pip(4)
1041	H	H	$COCH_2OH$	2-COOH	H	1-AI-Pip(4)
1042	H	H	$COCH_2OH$	3-COOH	H	1-AI-Pip(4)
1043	H	H	$COCH_2OH$	2-COOMe	H	1-AI-Pip(4)
1044	H	H	$COCH_2OH$	3-COOMe	H	1-AI-Pip(4)
1045	H	H	$COCH_2OH$	2-COOEt	H	1-AI-Pip(4)
1046	H	H	$COCH_2OH$	3-COOEt	H	1-AI-Pip(4)
1047	H	H	$COCH_2OH$	2-COOPr	H	1-AI-Pip(4)
1048	H	H	$COCH_2OH$	3-COOPr	H	1-AI-Pip(4)
1049	H	H	$COCH_2OH$	2-COOBu	H	1-AI-Pip(4)
1050	H	H	$COCH_2OH$	3-COOBu	H	1-AI-Pip(4)

1051	H	H	COCH$_2$OH	2-COOPn	H	1-Al-Pip(4)
1052	H	H	COCH$_2$OH	3-COOPn	H	1-Al-Pip(4)
1053	H	H	COCH$_2$OH	2-COOHx	H	1-Al-Pip(4)
1054	H	H	COCH$_2$OH	3-COOHx	H	1-Al-Pip(4)
1055	H	H	COCH$_2$OH	2-CONH$_2$	H	1-Al-Pip(4)
1056	H	H	COCH$_2$OH	3-CONH$_2$	H	1-Al-Pip(4)
1057	H	H	COCH$_2$OH	2-CONHMe	H	1-Al-Pip(4)
1058	H	H	COCH$_2$OH	3-CONHMe	H	1-Al-Pip(4)
1059	H	H	COCH$_2$OH	2-CONHEt	H	1-Al-Pip(4)
1060	H	H	COCH$_2$OH	3-CONHEt	H	1-Al-Pip(4)
1061	H	H	COCH$_2$OH	2-CON(Me)$_2$	H	1-Al-Pip(4)
1062	H	H	COCH$_2$OH	3-CON(Me)$_2$	H	1-Al-Pip(4)
1063	H	H	COCH$_2$OH	2-CON(Me)Et	H	1-Al-Pip(4)
1064	H	H	COCH$_2$OH	3-CON(Me)Et	H	1-Al-Pip(4)
1065	H	H	COCH$_2$OH	2-CON(Et)$_2$	H	1-Al-Pip(4)
1066	H	H	COCH$_2$OH	3-CON(Et)$_2$	H	1-Al-Pip(4)
1067	H	H	COCH$_2$OH	3-F	5-F	1-Al-Pip(4)
1068	H	H	COCH$_2$OH	3-Cl	5-Cl	1-Al-Pip(4)
1069	H	H	COCH$_2$OH	3-Me	5-Me	1-Al-Pip(4)
1070	H	H	COCH$_2$OH	3-Cl	5-CONH$_2$	1-Al-Pip(4)
1071	H	H	COCH$_2$OH	2-Me	5-CONH$_2$	1-Al-Pip(4)
1072	H	H	COCH$_2$OH	3-Me	5-CONH$_2$	1-Al-Pip(4)
1073	H	H	COCH$_2$OH	3-CONH$_2$	5-CONH$_2$	1-Al-Pip(4)
1074	H	H	CO(CH$_2$)$_2$OH	H	H	1-Al-Pip(4)
1075	H	H	CO(CH$_2$)$_3$OH	H	H	1-Al-Pip(4)
1076	H	H	CO(CH$_2$)$_4$OH	H	H	1-Al-Pip(4)
1077	H	H	CO(CH$_2$)$_5$OH	H	H	1-Al-Pip(4)
1078	H	H	SO$_2$Me	H	H	1-Al-Pip(4)
1079	6-OH	H	SO$_2$Me	H	H	1-Al-Pip(4)

1080	H	H	SO_2Et	H	H	1-AI-Pip(4)
1081	H	H	SO_2Et	2-F	H	1-AI-Pip(4)
1082	H	H	SO_2Et	3-F	H	1-AI-Pip(4)
1083	H	H	SO_2Et	2-Cl	H	1-AI-Pip(4)
1084	H	H	SO_2Et	3-Cl	H	1-AI-Pip(4)
1085	H	H	SO_2Et	2-Br	H	1-AI-Pip(4)
1086	H	H	SO_2Et	3-Br	H	1-AI-Pip(4)
1087	H	H	SO_2Et	2-I	H	1-AI-Pip(4)
1088	H	H	SO_2Et	3-I	H	1-AI-Pip(4)
1089	H	H	SO_2Et	2-Me	H	1-AI-Pip(4)
1090	H	H	SO_2Et	3-Me	H	1-AI-Pip(4)
1091	H	H	SO_2Et	2-Et	H	1-AI-Pip(4)
1092	H	H	SO_2Et	3-Et	H	1-AI-Pip(4)
1093	H	H	SO_2Et	2-Pr	H	1-AI-Pip(4)
1094	H	H	SO_2Et	3-Pr	H	1-AI-Pip(4)
1095	H	H	SO_2Et	2-Bu	H	1-AI-Pip(4)
1096	H	H	SO_2Et	3-Bu	H	1-AI-Pip(4)
1097	H	H	SO_2Et	2-Pn	H	1-AI-Pip(4)
1098	H	H	SO_2Et	3-Pn	H	1-AI-Pip(4)
1099	H	H	SO_2Et	2-Hx	H	1-AI-Pip(4)
1100	H	H	SO_2Et	3-Hx	H	1-AI-Pip(4)
1101	H	H	SO_2Et	2-CF_3	H	1-AI-Pip(4)
1102	H	H	SO_2Et	3-CF_3	H	1-AI-Pip(4)
1103	H	H	SO_2Et	2-OMe	H	1-AI-Pip(4)
1104	H	H	SO_2Et	3-OMe	H	1-AI-Pip(4)
1105	H	H	SO_2Et	2-OEt	H	1-AI-Pip(4)
1106	H	H	SO_2Et	3-OEt	H	1-AI-Pip(4)
1107	H	H	SO_2Et	2-COOH	H	1-AI-Pip(4)
1108	H	H	SO_2Et	3-COOH	H	1-AI-Pip(4)

1109	H	H	SO$_2$Et	2-COOMe	H	1-Al-Pip(4)
1110	H	H	SO$_2$Et	3-COOMe	H	1-Al-Pip(4)
1111	H	H	SO$_2$Et	2-COOEt	H	1-Al-Pip(4)
1112	H	H	SO$_2$Et	3-COOEt	H	1-Al-Pip(4)
1113	H	H	SO$_2$Et	2-COOPr	H	1-Al-Pip(4)
1114	H	H	SO$_2$Et	3-COOPr	H	1-Al-Pip(4)
1115	H	H	SO$_2$Et	2-COOBu	H	1-Al-Pip(4)
1116	H	H	SO$_2$Et	3-COOBu	H	1-Al-Pip(4)
1117	H	H	SO$_2$Et	2-COOPn	H	1-Al-Pip(4)
1118	H	H	SO$_2$Et	3-COOPn	H	1-Al-Pip(4)
1119	H	H	SO$_2$Et	2-COOHx	H	1-Al-Pip(4)
1120	H	H	SO$_2$Et	3-COOHx	H	1-Al-Pip(4)
1121	H	H	SO$_2$Et	2-CONH$_2$	H	1-Al-Pip(4)
1122	H	H	SO$_2$Et	3-CONH$_2$	H	1-Al-Pip(4)
1123	H	H	SO$_2$Et	2-CONHMe	H	1-Al-Pip(4)
1124	H	H	SO$_2$Et	3-CONHMe	H	1-Al-Pip(4)
1125	H	H	SO$_2$Et	2-CONHEt	H	1-Al-Pip(4)
1126	H	H	SO$_2$Et	3-CONHEt	H	1-Al-Pip(4)
1127	H	H	SO$_2$Et	3-CONHPr	H	1-Al-Pip(4)
1128	H	H	SO$_2$Et	3-CONHBu	H	1-Al-Pip(4)
1129	H	H	SO$_2$Et	3-CONHPn	H	1-Al-Pip(4)
1130	H	H	SO$_2$Et	3-CONHHx	H	1-Al-Pip(4)
1131	H	H	SO$_2$Et	2-CON(Me)$_2$	H	1-Al-Pip(4)
1132	H	H	SO$_2$Et	3-CON(Me)$_2$	H	1-Al-Pip(4)
1133	H	H	SO$_2$Et	2-CON(Me)Et	H	1-Al-Pip(4)
1134	H	H	SO$_2$Et	3-CON(Me)Et	H	1-Al-Pip(4)
1135	H	H	SO$_2$Et	2-CON(Et)$_2$	H	1-Al-Pip(4)
1136	H	H	SO$_2$Et	3-CON(Et)$_2$	H	1-Al-Pip(4)
1137	H	H	SO$_2$Et	3-CON(Pr)$_2$	H	1-Al-Pip(4)

1138	H	H	SO$_2$Et	3-CON(Bu)$_2$	H	1-AI-Pip(4)
1139	H	H	SO$_2$Et	3-CON(Pn)$_2$	H	1-AI-Pip(4)
1140	H	H	SO$_2$Et	3-CON(Hx)$_2$	H	1-AI-Pip(4)
1141	H	H	SO$_2$Et	2-F	3-F	1-AI-Pip(4)
1142	H	H	SO$_2$Et	2-F	5-F	1-AI-Pip(4)
1143	H	H	SO$_2$Et	2-F	6-F	1-AI-Pip(4)
1144	H	H	SO$_2$Et	3-F	5-F	1-AI-Pip(4)
1145	H	H	SO$_2$Et	2-Cl	3-Cl	1-AI-Pip(4)
1146	H	H	SO$_2$Et	2-Cl	5-Cl	1-AI-Pip(4)
1147	H	H	SO$_2$Et	2-Cl	6-Cl	1-AI-Pip(4)
1148	H	H	SO$_2$Et	3-Cl	5-Cl	1-AI-Pip(4)
1149	H	H	SO$_2$Et	2-Me	3-Me	1-AI-Pip(4)
1150	H	H	SO$_2$Et	2-Me	5-Me	1-AI-Pip(4)
1151	H	H	SO$_2$Et	2-Me	6-Me	1-AI-Pip(4)
1152	H	H	SO$_2$Et	3-Me	5-Me	1-AI-Pip(4)
1153	H	H	SO$_2$Et	2-Cl	5-CONH$_2$	1-AI-Pip(4)
1154	H	H	SO$_2$Et	2-Cl	6-CONH$_2$	1-AI-Pip(4)
1155	H	H	SO$_2$Et	3-Cl	5-CONH$_2$	1-AI-Pip(4)
1156	H	H	SO$_2$Et	2-Me	5-CONH$_2$	1-AI-Pip(4)
1157	H	H	SO$_2$Et	3-Me	5-CONH$_2$	1-AI-Pip(4)
1158	H	H	SO$_2$Et	2-CONH$_2$	5-CONH$_2$	1-AI-Pip(4)
1159	H	H	SO$_2$Et	3-CONH$_2$	5-CONH$_2$	1-AI-Pip(4)
1160	H	F	SO$_2$Et	H	H	1-AI-Pip(4)
1161	H	F	SO$_2$Et	2-F	H	1-AI-Pip(4)
1162	H	F	SO$_2$Et	3-F	H	1-AI-Pip(4)
1163	H	F	SO$_2$Et	2-Cl	H	1-AI-Pip(4)
1164	H	F	SO$_2$Et	3-Cl	H	1-AI-Pip(4)
1165	H	F	SO$_2$Et	2-Br	H	1-AI-Pip(4)
1166	H	F	SO$_2$Et	3-Br	H	1-AI-Pip(4)

1167	H	F	SO_2Et	2-I	H	1-AI-Pip(4)
1168	H	F	SO_2Et	3-I	H	1-AI-Pip(4)
1169	H	F	SO_2Et	2-Me	H	1-AI-Pip(4)
1170	H	F	SO_2Et	3-Me	H	1-AI-Pip(4)
1171	H	F	SO_2Et	2-Et	H	1-AI-Pip(4)
1172	H	F	SO_2Et	3-Et	H	1-AI-Pip(4)
1173	H	F	SO_2Et	2-Pr	H	1-AI-Pip(4)
1174	H	F	SO_2Et	3-Pr	H	1-AI-Pip(4)
1175	H	F	SO_2Et	2-Bu	H	1-AI-Pip(4)
1176	H	F	SO_2Et	3-Bu	H	1-AI-Pip(4)
1177	H	F	SO_2Et	2-Pn	H	1-AI-Pip(4)
1178	H	F	SO_2Et	3-Pn	H	1-AI-Pip(4)
1179	H	F	SO_2Et	2-Hx	H	1-AI-Pip(4)
1180	H	F	SO_2Et	3-Hx	H	1-AI-Pip(4)
1181	H	F	SO_2Et	$2-CF_3$	H	1-AI-Pip(4)
1182	H	F	SO_2Et	$3-CF_3$	H	1-AI-Pip(4)
1183	H	F	SO_2Et	2-OMe	H	1-AI-Pip(4)
1184	H	F	SO_2Et	3-OMe	H	1-AI-Pip(4)
1185	H	F	SO_2Et	2-OEt	H	1-AI-Pip(4)
1186	H	F	SO_2Et	3-OEt	H	1-AI-Pip(4)
1187	H	F	SO_2Et	2-COOH	H	1-AI-Pip(4)
1188	H	F	SO_2Et	3-COOH	H	1-AI-Pip(4)
1189	H	F	SO_2Et	2-COOMe	H	1-AI-Pip(4)
1190	H	F	SO_2Et	3-COOMe	H	1-AI-Pip(4)
1191	H	F	SO_2Et	2-COOEt	H	1-AI-Pip(4)
1192	H	F	SO_2Et	3-COOEt	H	1-AI-Pip(4)
1193	H	F	SO_2Et	2-COOPr	H	1-AI-Pip(4)
1194	H	F	SO_2Et	3-COOPr	H	1-AI-Pip(4)
1195	H	F	SO_2Et	2-COOBu	H	1-AI-Pip(4)

1196	H	F	SO_2Et	3-COOBu	H	1-AI-Pip(4)
1197	H	F	SO_2Et	2-COOPn	H	1-AI-Pip(4)
1198	H	F	SO_2Et	3-COOPn	H	1-AI-Pip(4)
1199	H	F	SO_2Et	2-COOHx	H	1-AI-Pip(4)
1200	H	F	SO_2Et	3-COOHx	H	1-AI-Pip(4)
1201	H	F	SO_2Et	2-$CONH_2$	H	1-AI-Pip(4)
1202	H	F	SO_2Et	3-$CONH_2$	H	1-AI-Pip(4)
1203	H	F	SO_2Et	2-CONHMe	H	1-AI-Pip(4)
1204	H	F	SO_2Et	3-CONHMe	H	1-AI-Pip(4)
1205	H	F	SO_2Et	2-CONHEt	H	1-AI-Pip(4)
1206	H	F	SO_2Et	3-CONHEt	H	1-AI-Pip(4)
1207	H	F	SO_2Et	2-$CON(Me)_2$	H	1-AI-Pip(4)
1208	H	F	SO_2Et	3-$CON(Me)_2$	H	1-AI-Pip(4)
1209	H	F	SO_2Et	2-CON(Me)Et	H	1-AI-Pip(4)
1210	H	F	SO_2Et	3-CON(Me)Et	H	1-AI-Pip(4)
1211	H	F	SO_2Et	2-$CON(Et)_2$	H	1-AI-Pip(4)
1212	H	F	SO_2Et	3-$CON(Et)_2$	H	1-AI-Pip(4)
1213	H	F	SO_2Et	3-F	5-F	1-AI-Pip(4)
1214	H	F	SO_2Et	3-Cl	5-Cl	1-AI-Pip(4)
1215	H	F	SO_2Et	3-Me	5-Me	1-AI-Pip(4)
1216	H	F	SO_2Et	3-Cl	5-$CONH_2$	1-AI-Pip(4)
1217	H	F	SO_2Et	2-Me	5-$CONH_2$	1-AI-Pip(4)
1218	H	F	SO_2Et	3-Me	5-$CONH_2$	1-AI-Pip(4)
1219	H	F	SO_2Et	3-$CONH_2$	5-$CONH_2$	1-AI-Pip(4)
1220	H	Me	SO_2Et	H	H	1-AI-Pip(4)
1221	H	Me	SO_2Et	2-F	H	1-AI-Pip(4)
1222	H	Me	SO_2Et	3-F	H	1-AI-Pip(4)
1223	H	Me	SO_2Et	2-Cl	H	1-AI-Pip(4)
1224	H	Me	SO_2Et	3-Cl	H	1-AI-Pip(4)

1225	H	Me	SO_2Et	2-Br	H	1-AI-Pip(4)
1226	H	Me	SO_2Et	3-Br	H	1-AI-Pip(4)
1227	H	Me	SO_2Et	2-I	H	1-AI-Pip(4)
1228	H	Me	SO_2Et	3-I	H	1-AI-Pip(4)
1229	H	Me	SO_2Et	2-Me	H	1-AI-Pip(4)
1230	H	Me	SO_2Et	3-Me	H	1-AI-Pip(4)
1231	H	Me	SO_2Et	2-Et	H	1-AI-Pip(4)
1232	H	Me	SO_2Et	3-Et	H	1-AI-Pip(4)
1233	H	Me	SO_2Et	2-Pr	H	1-AI-Pip(4)
1234	H	Me	SO_2Et	3-Pr	H	1-AI-Pip(4)
1235	H	Me	SO_2Et	2-Bu	H	1-AI-Pip(4)
1236	H	Me	SO_2Et	3-Bu	H	1-AI-Pip(4)
1237	H	Me	SO_2Et	2-Pn	H	1-AI-Pip(4)
1238	H	Me	SO_2Et	3-Pn	H	1-AI-Pip(4)
1239	H	Me	SO_2Et	2-Hx	H	1-AI-Pip(4)
1240	H	Me	SO_2Et	3-Hx	H	1-AI-Pip(4)
1241	H	Me	SO_2Et	2-CF_3	H	1-AI-Pip(4)
1242	H	Me	SO_2Et	3-CF_3	H	1-AI-Pip(4)
1243	H	Me	SO_2Et	2-OMe	H	1-AI-Pip(4)
1244	H	Me	SO_2Et	3-OMe	H	1-AI-Pip(4)
1245	H	Me	SO_2Et	2-OEt	H	1-AI-Pip(4)
1246	H	Me	SO_2Et	3-OEt	H	1-AI-Pip(4)
1247	H	Me	SO_2Et	2-COOH	H	1-AI-Pip(4)
1248	H	Me	SO_2Et	3-COOH	H	1-AI-Pip(4)
1249	H	Me	SO_2Et	2-COOMe	H	1-AI-Pip(4)
1250	H	Me	SO_2Et	3-COOMe	H	1-AI-Pip(4)
1251	H	Me	SO_2Et	2-COOEt	H	1-AI-Pip(4)
1252	H	Me	SO_2Et	3-COOEt	H	1-AI-Pip(4)
1253	H	Me	SO_2Et	2-COOPr	H	1-AI-Pip(4)

1254	H	Me	SO_2Et	3-COOPr	H	1-AI-Pip(4)
1255	H	Me	SO_2Et	2-COOBu	H	1-AI-Pip(4)
1256	H	Me	SO_2Et	3-COOBu	H	1-AI-Pip(4)
1257	H	Me	SO_2Et	2-COOPn	H	1-AI-Pip(4)
1258	H	Me	SO_2Et	3-COOPn	H	1-AI-Pip(4)
1259	H	Me	SO_2Et	2-COOHx	H	1-AI-Pip(4)
1260	H	Me	SO_2Et	3-COOHx	H	1-AI-Pip(4)
1261	H	Me	SO_2Et	2-$CONH_2$	H	1-AI-Pip(4)
1262	H	Me	SO_2Et	3-$CONH_2$	H	1-AI-Pip(4)
1263	H	Me	SO_2Et	2-CONHMe	H	1-AI-Pip(4)
1264	H	Me	SO_2Et	3-CONHMe	H	1-AI-Pip(4)
1265	H	Me	SO_2Et	2-CONHEt	H	1-AI-Pip(4)
1266	H	Me	SO_2Et	3-CONHEt	H	1-AI-Pip(4)
1267	H	Me	SO_2Et	2-$CON(Me)_2$	H	1-AI-Pip(4)
1268	H	Me	SO_2Et	3-$CON(Me)_2$	H	1-AI-Pip(4)
1269	H	Me	SO_2Et	2-CON(Me)Et	H	1-AI-Pip(4)
1270	H	Me	SO_2Et	3-CON(Me)Et	H	1-AI-Pip(4)
1271	H	Me	SO_2Et	2-$CON(Et)_2$	H	1-AI-Pip(4)
1272	H	Me	SO_2Et	3-$CON(Et)_2$	H	1-AI-Pip(4)
1273	H	Me	SO_2Et	3-F	5-F	1-AI-Pip(4)
1274	H	Me	SO_2Et	3-Cl	5-Cl	1-AI-Pip(4)
1275	H	Me	SO_2Et	3-Me	5-Me	1-AI-Pip(4)
1276	H	Me	SO_2Et	3-Cl	5-$CONH_2$	1-AI-Pip(4)
1277	H	Me	SO_2Et	2-Me	5-$CONH_2$	1-AI-Pip(4)
1278	H	Me	SO_2Et	3-Me	5-$CONH_2$	1-AI-Pip(4)
1279	H	Me	SO_2Et	3-$CONH_2$	5-$CONH_2$	1-AI-Pip(4)
1280	6-F	H	SO_2Et	H	H	1-AI-Pip(4)
1281	6-F	H	SO_2Et	2-F	H	1-AI-Pip(4)
1282	6-F	H	SO_2Et	3-F	H	1-AI-Pip(4)

1283	6-F	H	SO_2Et	2-Cl	H	1-Al-Pip(4)
1284	6-F	H	SO_2Et	3-Cl	H	1-Al-Pip(4)
1285	6-F	H	SO_2Et	2-Br	H	1-Al-Pip(4)
1286	6-F	H	SO_2Et	3-Br	H	1-Al-Pip(4)
1287	6-F	H	SO_2Et	2-I	H	1-Al-Pip(4)
1288	6-F	H	SO_2Et	3-I	H	1-Al-Pip(4)
1289	6-F	H	SO_2Et	2-Me	H	1-Al-Pip(4)
1290	6-F	H	SO_2Et	3-Me	H	1-Al-Pip(4)
1291	6-F	H	SO_2Et	2-Et	H	1-Al-Pip(4)
1292	6-F	H	SO_2Et	3-Et	H	1-Al-Pip(4)
1293	6-F	H	SO_2Et	2-Pr	H	1-Al-Pip(4)
1294	6-F	H	SO_2Et	3-Pr	H	1-Al-Pip(4)
1295	6-F	H	SO_2Et	2-Bu	H	1-Al-Pip(4)
1296	6-F	H	SO_2Et	3-Bu	H	1-Al-Pip(4)
1297	6-F	H	SO_2Et	2-Pn	H	1-Al-Pip(4)
1298	6-F	H	SO_2Et	3-Pn	H	1-Al-Pip(4)
1299	6-F	H	SO_2Et	2-Hx	H	1-Al-Pip(4)
1300	6-F	H	SO_2Et	3-Hx	H	1-Al-Pip(4)
1301	6-F	H	SO_2Et	$2-CF_3$	H	1-Al-Pip(4)
1302	6-F	H	SO_2Et	$3-CF_3$	H	1-Al-Pip(4)
1303	6-F	H	SO_2Et	2-OMe	H	1-Al-Pip(4)
1304	6-F	H	SO_2Et	3-OMe	H	1-Al-Pip(4)
1305	6-F	H	SO_2Et	2-OEt	H	1-Al-Pip(4)
1306	6-F	H	SO_2Et	3-OEt	H	1-Al-Pip(4)
1307	6-F	H	SO_2Et	2-COOH	H	1-Al-Pip(4)
1308	6-F	H	SO_2Et	3-COOH	H	1-Al-Pip(4)
1309	6-F	H	SO_2Et	2-COOMe	H	1-Al-Pip(4)
1310	6-F	H	SO_2Et	3-COOMe	H	1-Al-Pip(4)
1311	6-F	H	SO_2Et	2-COOEt	H	1-Al-Pip(4)

1312	6-F	H	SO_2Et	3-COOEt	H	1-AI-Pip(4)
1313	6-F	H	SO_2Et	2-COOPr	H	1-AI-Pip(4)
1314	6-F	H	SO_2Et	3-COOPr	H	1-AI-Pip(4)
1315	6-F	H	SO_2Et	2-COOBu	H	1-AI-Pip(4)
1316	6-F	H	SO_2Et	3-COOBu	H	1-AI-Pip(4)
1317	6-F	H	SO_2Et	2-COOPn	H	1-AI-Pip(4)
1318	6-F	H	SO_2Et	3-COOPn	H	1-AI-Pip(4)
1319	6-F	H	SO_2Et	2-COOHx	H	1-AI-Pip(4)
1320	6-F	H	SO_2Et	3-COOHx	H	1-AI-Pip(4)
1321	6-F	H	SO_2Et	2-$CONH_2$	H	1-AI-Pip(4)
1322	6-F	H	SO_2Et	3-$CONH_2$	H	1-AI-Pip(4)
1323	6-F	H	SO_2Et	2-CONHMe	H	1-AI-Pip(4)
1324	6-F	H	SO_2Et	3-CONHMe	H	1-AI-Pip(4)
1325	6-F	H	SO_2Et	2-CONHEt	H	1-AI-Pip(4)
1326	6-F	H	SO_2Et	3-CONHEt	H	1-AI-Pip(4)
1327	6-F	H	SO_2Et	2-$CON(Me)_2$	H	1-AI-Pip(4)
1328	6-F	H	SO_2Et	3-$CON(Me)_2$	H	1-AI-Pip(4)
1329	6-F	H	SO_2Et	2-CON(Me)Et	H	1-AI-Pip(4)
1330	6-F	H	SO_2Et	3-CON(Me)Et	H	1-AI-Pip(4)
1331	6-F	H	SO_2Et	2-$CON(Et)_2$	H	1-AI-Pip(4)
1332	6-F	H	SO_2Et	3-$CON(Et)_2$	H	1-AI-Pip(4)
1333	6-F	H	SO_2Et	3-F	5-F	1-AI-Pip(4)
1334	6-F	H	SO_2Et	3-Cl	5-Cl	1-AI-Pip(4)
1335	6-F	H	SO_2Et	3-Me	5-Me	1-AI-Pip(4)
1336	6-F	H	SO_2Et	3-Cl	5-$CONH_2$	1-AI-Pip(4)
1337	6-F	H	SO_2Et	2-Me	5-$CONH_2$	1-AI-Pip(4)
1338	6-F	H	SO_2Et	3-Me	5-$CONH_2$	1-AI-Pip(4)
1339	6-F	H	SO_2Et	3-$CONH_2$	5-$CONH_2$	1-AI-Pip(4)
1340	6-OH	H	SO_2Et	H	H	1-AI-Pip(4)

1341	6-OH	H	SO_2Et	2-F	H	1-AI-Pip(4)
1342	6-OH	H	SO_2Et	3-F	H	1-AI-Pip(4)
1343	6-OH	H	SO_2Et	2-Cl	H	1-AI-Pip(4)
1344	6-OH	H	SO_2Et	3-Cl	H	1-AI-Pip(4)
1345	6-OH	H	SO_2Et	2-Br	H	1-AI-Pip(4)
1346	6-OH	H	SO_2Et	3-Br	H	1-AI-Pip(4)
1347	6-OH	H	SO_2Et	2-I	H	1-AI-Pip(4)
1348	6-OH	H	SO_2Et	3-I	H	1-AI-Pip(4)
1349	6-OH	H	SO_2Et	2-Me	H	1-AI-Pip(4)
1350	6-OH	H	SO_2Et	3-Me	H	1-AI-Pip(4)
1351	6-OH	H	SO_2Et	2-Et	H	1-AI-Pip(4)
1352	6-OH	H	SO_2Et	3-Et	H	1-AI-Pip(4)
1353	6-OH	H	SO_2Et	2-Pr	H	1-AI-Pip(4)
1354	6-OH	H	SO_2Et	3-Pr	H	1-AI-Pip(4)
1355	6-OH	H	SO_2Et	2-Bu	H	1-AI-Pip(4)
1356	6-OH	H	SO_2Et	3-Bu	H	1-AI-Pip(4)
1357	6-OH	H	SO_2Et	2-Pn	H	1-AI-Pip(4)
1358	6-OH	H	SO_2Et	3-Pn	H	1-AI-Pip(4)
1359	6-OH	H	SO_2Et	2-Hx	H	1-AI-Pip(4)
1360	6-OH	H	SO_2Et	3-Hx	H	1-AI-Pip(4)
1361	6-OH	H	SO_2Et	2-CF_3	H	1-AI-Pip(4)
1362	6-OH	H	SO_2Et	3-CF_3	H	1-AI-Pip(4)
1363	6-OH	H	SO_2Et	2-OMe	H	1-AI-Pip(4)
1364	6-OH	H	SO_2Et	3-OMe	H	1-AI-Pip(4)
1365	6-OH	H	SO_2Et	2-OEt	H	1-AI-Pip(4)
1366	6-OH	H	SO_2Et	3-OEt	H	1-AI-Pip(4)
1367	6-OH	H	SO_2Et	2-COOH	H	1-AI-Pip(4)
1368	6-OH	H	SO_2Et	3-COOH	H	1-AI-Pip(4)
1369	6-OH	H	SO_2Et	2-COOMe	H	1-AI-Pip(4)

1370	6-OH	H	SO_2Et	3-COOMe	H	1-AI-Pip(4)
1371	6-OH	H	SO_2Et	2-COOEt	H	1-AI-Pip(4)
1372	6-OH	H	SO_2Et	3-COOEt	H	1-AI-Pip(4)
1373	6-OH	H	SO_2Et	2-COOPr	H	1-AI-Pip(4)
1374	6-OH	H	SO_2Et	3-COOPr	H	1-AI-Pip(4)
1375	6-OH	H	SO_2Et	2-COOBu	H	1-AI-Pip(4)
1376	6-OH	H	SO_2Et	3-COOBu	H	1-AI-Pip(4)
1377	6-OH	H	SO_2Et	2-COOPn	H	1-AI-Pip(4)
1378	6-OH	H	SO_2Et	3-COOPn	H	1-AI-Pip(4)
1379	6-OH	H	SO_2Et	2-COOHx	H	1-AI-Pip(4)
1380	6-OH	H	SO_2Et	3-COOHx	H	1-AI-Pip(4)
1381	6-OH	H	SO_2Et	2-$CONH_2$	H	1-AI-Pip(4)
1382	6-OH	H	SO_2Et	3-$CONH_2$	H	1-AI-Pip(4)
1383	6-OH	H	SO_2Et	2-CONHMe	H	1-AI-Pip(4)
1384	6-OH	H	SO_2Et	3-CONHMe	H	1-AI-Pip(4)
1385	6-OH	H	SO_2Et	2-CONHEt	H	1-AI-Pip(4)
1386	6-OH	H	SO_2Et	3-CONHEt	H	1-AI-Pip(4)
1387	6-OH	H	SO_2Et	2-$CON(Me)_2$	H	1-AI-Pip(4)
1388	6-OH	H	SO_2Et	3-$CON(Me)_2$	H	1-AI-Pip(4)
1389	6-OH	H	SO_2Et	2-CON(Me)Et	H	1-AI-Pip(4)
1390	6-OH	H	SO_2Et	3-CON(Me)Et	H	1-AI-Pip(4)
1391	6-OH	H	SO_2Et	2-$CON(Et)_2$	H	1-AI-Pip(4)
1392	6-OH	H	SO_2Et	3-$CON(Et)_2$	H	1-AI-Pip(4)
1393	6-OH	H	SO_2Et	3-F	5-F	1-AI-Pip(4)
1394	6-OH	H	SO_2Et	3-Cl	5-Cl	1-AI-Pip(4)
1395	6-OH	H	SO_2Et	3-Me	5-Me	1-AI-Pip(4)
1396	6-OH	H	SO_2Et	3-Cl	5-$CONH_2$	1-AI-Pip(4)
1397	6-OH	H	SO_2Et	2-Me	5-$CONH_2$	1-AI-Pip(4)
1398	6-OH	H	SO_2Et	3-Me	5-$CONH_2$	1-AI-Pip(4)

1399	6-OH	H	SO_2Et	3-$CONH_2$	5-$CONH_2$	1-AI-Pip(4)
1400	H	H	SO_2Pr	H	H	1-AI-Pip(4)
1401	H	H	SO_2iPr	H	H	1-AI-Pip(4)
1402	H	H	SO_2Bu	H	H	1-AI-Pip(4)
1403	H	H	SO_2sBu	H	H	1-AI-Pip(4)
1404	H	H	SO_2iBu	H	H	1-AI-Pip(4)
1405	H	H	SO_2tBu	H	H	1-AI-Pip(4)
1406	H	H	SO_2Pn	H	H	1-AI-Pip(4)
1407	H	H	SO_2Hx	H	H	1-AI-Pip(4)
1408	H	H	SO_2CH_2COOMe	H	H	1-AI-Pip(4)
1409	6-OH	H	SO_2CH_2COOMe	H	H	1-AI-Pip(4)
1410	H	H	SO_2CH_2COOEt	H	H	1-AI-Pip(4)
1411	H	H	SO_2CH_2COOEt	2-F	H	1-AI-Pip(4)
1412	H	H	SO_2CH_2COOEt	3-F	H	1-AI-Pip(4)
1413	H	H	SO_2CH_2COOEt	2-Cl	H	1-AI-Pip(4)
1414	H	H	SO_2CH_2COOEt	3-Cl	H	1-AI-Pip(4)
1415	H	H	SO_2CH_2COOEt	2-Br	H	1-AI-Pip(4)
1416	H	H	SO_2CH_2COOEt	3-Br	H	1-AI-Pip(4)
1417	H	H	SO_2CH_2COOEt	2-I	H	1-AI-Pip(4)
1418	H	H	SO_2CH_2COOEt	3-I	H	1-AI-Pip(4)
1419	H	H	SO_2CH_2COOEt	2-Me	H	1-AI-Pip(4)
1420	H	H	SO_2CH_2COOEt	3-Me	H	1-AI-Pip(4)
1421	H	H	SO_2CH_2COOEt	2-Et	H	1-AI-Pip(4)
1422	H	H	SO_2CH_2COOEt	3-Et	H	1-AI-Pip(4)
1423	H	H	SO_2CH_2COOEt	2-Pr	H	1-AI-Pip(4)
1424	H	H	SO_2CH_2COOEt	3-Pr	H	1-AI-Pip(4)
1425	H	H	SO_2CH_2COOEt	2-iPr	H	1-AI-Pip(4)
1426	H	H	SO_2CH_2COOEt	3-iPr	H	1-AI-Pip(4)
1427	H	H	SO_2CH_2COOEt	2-Bu	H	1-AI-Pip(4)

1428	H	H	SO_2CH_2COOEt	3-Bu	H	1-AI-Pip(4)
1429	H	H	SO_2CH_2COOEt	2-iBu	H	1-AI-Pip(4)
1430	H	H	SO_2CH_2COOEt	3-iBu	H	1-AI-Pip(4)
1431	H	H	SO_2CH_2COOEt	2-sBu	H	1-AI-Pip(4)
1432	H	H	SO_2CH_2COOEt	3-sBu	H	1-AI-Pip(4)
1433	H	H	SO_2CH_2COOEt	2-tBu	H	1-AI-Pip(4)
1434	H	H	SO_2CH_2COOEt	3-tBu	H	1-AI-Pip(4)
1435	H	H	SO_2CH_2COOEt	2-Pn	H	1-AI-Pip(4)
1436	H	H	SO_2CH_2COOEt	3-Pn	H	1-AI-Pip(4)
1437	H	H	SO_2CH_2COOEt	2-Hx	H	1-AI-Pip(4)
1438	H	H	SO_2CH_2COOEt	3-Hx	H	1-AI-Pip(4)
1439	H	H	SO_2CH_2COOEt	2-CF_3	H	1-AI-Pip(4)
1440	H	H	SO_2CH_2COOEt	3-CF_3	H	1-AI-Pip(4)
1441	H	H	SO_2CH_2COOEt	2-OMe	H	1-AI-Pip(4)
1442	H	H	SO_2CH_2COOEt	3-OMe	H	1-AI-Pip(4)
1443	H	H	SO_2CH_2COOEt	2-OEt	H	1-AI-Pip(4)
1444	H	H	SO_2CH_2COOEt	3-OEt	H	1-AI-Pip(4)
1445	H	H	SO_2CH_2COOEt	2-COOH	H	1-AI-Pip(4)
1446	H	H	SO_2CH_2COOEt	3-COOH	H	1-AI-Pip(4)
1447	H	H	SO_2CH_2COOEt	2-COOMe	H	1-AI-Pip(4)
1448	H	H	SO_2CH_2COOEt	3-COOMe	H	1-AI-Pip(4)
1449	H	H	SO_2CH_2COOEt	2-COOEt	H	1-AI-Pip(4)
1450	H	H	SO_2CH_2COOEt	3-COOEt	H	1-AI-Pip(4)
1451	H	H	SO_2CH_2COOEt	2-COOPr	H	1-AI-Pip(4)
1452	H	H	SO_2CH_2COOEt	3-COOPr	H	1-AI-Pip(4)
1453	H	H	SO_2CH_2COOEt	2-COOBu	H	1-AI-Pip(4)
1454	H	H	SO_2CH_2COOEt	3-COOBu	H	1-AI-Pip(4)
1455	H	H	SO_2CH_2COOEt	2-COOPn	H	1-AI-Pip(4)
1456	H	H	SO_2CH_2COOEt	3-COOPn	H	1-AI-Pip(4)

1457	H	H	SO_2CH_2COOEt	2-COOHx	H	1-Al-Pip(4)
1458	H	H	SO_2CH_2COOEt	3-COOHx	H	1-Al-Pip(4)
1459	H	H	SO_2CH_2COOEt	$2\text{-}CONH_2$	H	1-Al-Pip(4)
1460	H	H	SO_2CH_2COOEt	$3\text{-}CONH_2$	H	1-Al-Pip(4)
1461	H	H	SO_2CH_2COOEt	2-CONHMe	H	1-Al-Pip(4)
1462	H	H	SO_2CH_2COOEt	3-CONHMe	H	1-Al-Pip(4)
1463	H	H	SO_2CH_2COOEt	2-CONHEt	H	1-Al-Pip(4)
1464	H	H	SO_2CH_2COOEt	3-CONHEt	H	1-Al-Pip(4)
1465	H	H	SO_2CH_2COOEt	$2\text{-}CON(Me)_2$	H	1-Al-Pip(4)
1466	H	H	SO_2CH_2COOEt	$3\text{-}CON(Me)_2$	H	1-Al-Pip(4)
1467	H	H	SO_2CH_2COOEt	2-CON(Me)Et	H	1-Al-Pip(4)
1468	H	H	SO_2CH_2COOEt	3-CON(Me)Et	H	1-Al-Pip(4)
1469	H	H	SO_2CH_2COOEt	$2\text{-}CON(Et)_2$	H	1-Al-Pip(4)
1470	H	H	SO_2CH_2COOEt	$3\text{-}CON(Et)_2$	H	1-Al-Pip(4)
1471	H	H	SO_2CH_2COOEt	2-F	3-F	1-Al-Pip(4)
1472	H	H	SO_2CH_2COOEt	2-F	5-F	1-Al-Pip(4)
1473	H	H	SO_2CH_2COOEt	2-F	6-F	1-Al-Pip(4)
1474	H	H	SO_2CH_2COOEt	3-F	5-F	1-Al-Pip(4)
1475	H	H	SO_2CH_2COOEt	2-Cl	3-Cl	1-Al-Pip(4)
1476	H	H	SO_2CH_2COOEt	2-Cl	5-Cl	1-Al-Pip(4)
1477	H	H	SO_2CH_2COOEt	2-Cl	6-Cl	1-Al-Pip(4)
1478	H	H	SO_2CH_2COOEt	3-Cl	5-Cl	1-Al-Pip(4)
1479	H	H	SO_2CH_2COOEt	2-Me	3-Me	1-Al-Pip(4)
1480	H	H	SO_2CH_2COOEt	2-Me	5-Me	1-Al-Pip(4)
1481	H	H	SO_2CH_2COOEt	2-Me	6-Me	1-Al-Pip(4)
1482	H	H	SO_2CH_2COOEt	3-Me	5-Me	1-Al-Pip(4)
1483	H	H	SO_2CH_2COOEt	2-Cl	$5\text{-}CONH_2$	1-Al-Pip(4)
1484	H	H	SO_2CH_2COOEt	3-Cl	$5\text{-}CONH_2$	1-Al-Pip(4)
1485	H	H	SO_2CH_2COOEt	3-Cl	5-CONHMe	1-Al-Pip(4)

1486	H	H	SO_2CH_2COOEt	3-Cl	5-CONHEt	1-AI-Pip(4)
1487	H	H	SO_2CH_2COOEt	3-Cl	5-CONHPr	1-AI-Pip(4)
1488	H	H	SO_2CH_2COOEt	3-Cl	5-CONHBu	1-AI-Pip(4)
1489	H	H	SO_2CH_2COOEt	3-Cl	5-CONHPn	1-AI-Pip(4)
1490	H	H	SO_2CH_2COOEt	3-Cl	5-CONHHx	1-AI-Pip(4)
1491	H	H	SO_2CH_2COOEt	2-Me	$5\text{-}CONH_2$	1-AI-Pip(4)
1492	H	H	SO_2CH_2COOEt	2-Me	5-CONHMe	1-AI-Pip(4)
1493	H	H	SO_2CH_2COOEt	2-Me	5-CONHEt	1-AI-Pip(4)
1494	H	H	SO_2CH_2COOEt	2-Me	5-CONHPr	1-AI-Pip(4)
1495	H	H	SO_2CH_2COOEt	2-Me	5-CONHBu	1-AI-Pip(4)
1496	H	H	SO_2CH_2COOEt	2-Me	5-CONHPn	1-AI-Pip(4)
1497	H	H	SO_2CH_2COOEt	2-Me	5-CONHHx	1-AI-Pip(4)
1498	H	H	SO_2CH_2COOEt	3-Me	$5\text{-}CONH_2$	1-AI-Pip(4)
1499	H	H	SO_2CH_2COOEt	3-Me	5-CONHMe	1-AI-Pip(4)
1500	H	H	SO_2CH_2COOEt	3-Me	5-CONHEt	1-AI-Pip(4)
1501	H	H	SO_2CH_2COOEt	3-Me	5-CONHPr	1-AI-Pip(4)
1502	H	H	SO_2CH_2COOEt	3-Me	5-CONHBu	1-AI-Pip(4)
1503	H	H	SO_2CH_2COOEt	3-Me	5-CONHPn	1-AI-Pip(4)
1504	H	H	SO_2CH_2COOEt	3-Me	5-CONHHx	1-AI-Pip(4)
1505	H	H	SO_2CH_2COOEt	$2\text{-}CONH_2$	$6\text{-}CONH_2$	1-AI-Pip(4)
1506	H	H	SO_2CH_2COOEt	$3\text{-}CONH_2$	$5\text{-}CONH_2$	1-AI-Pip(4)
1507	H	H	SO_2CH_2COOEt	3-CONHMe	5-CONHMe	1-AI-Pip(4)
1508	H	H	SO_2CH_2COOEt	3-CONHEt	5-CONHEt	1-AI-Pip(4)
1509	H	F	SO_2CH_2COOEt	H	H	1-AI-Pip(4)
1510	H	F	SO_2CH_2COOEt	2-F	H	1-AI-Pip(4)
1511	H	F	SO_2CH_2COOEt	3-F	H	1-AI-Pip(4)
1512	H	F	SO_2CH_2COOEt	2-Cl	H	1-AI-Pip(4)
1513	H	F	SO_2CH_2COOEt	3-Cl	H	1-AI-Pip(4)
1514	H	F	SO_2CH_2COOEt	2-Br	H	1-AI-Pip(4)

1515	H	F	SO_2CH_2COOEt	3-Br	H	1-AI-Pip(4)
1516	H	F	SO_2CH_2COOEt	2-I	H	1-AI-Pip(4)
1517	H	F	SO_2CH_2COOEt	3-I	H	1-AI-Pip(4)
1518	H	F	SO_2CH_2COOEt	2-Me	H	1-AI-Pip(4)
1519	H	F	SO_2CH_2COOEt	3-Me	H	1-AI-Pip(4)
1520	H	F	SO_2CH_2COOEt	2-Et	H	1-AI-Pip(4)
1521	H	F	SO_2CH_2COOEt	3-Et	H	1-AI-Pip(4)
1522	H	F	SO_2CH_2COOEt	2-Pr	H	1-AI-Pip(4)
1523	H	F	SO_2CH_2COOEt	3-Pr	H	1-AI-Pip(4)
1524	H	F	SO_2CH_2COOEt	2-iPr	H	1-AI-Pip(4)
1525	H	F	SO_2CH_2COOEt	3-iPr	H	1-AI-Pip(4)
1526	H	F	SO_2CH_2COOEt	2-Bu	H	1-AI-Pip(4)
1527	H	F	SO_2CH_2COOEt	3-Bu	H	1-AI-Pip(4)
1528	H	F	SO_2CH_2COOEt	2-iBu	H	1-AI-Pip(4)
1529	H	F	SO_2CH_2COOEt	3-iBu	H	1-AI-Pip(4)
1530	H	F	SO_2CH_2COOEt	2-sBu	H	1-AI-Pip(4)
1531	H	F	SO_2CH_2COOEt	3-sBu	H	1-AI-Pip(4)
1532	H	F	SO_2CH_2COOEt	2-tBu	H	1-AI-Pip(4)
1533	H	F	SO_2CH_2COOEt	3-tBu	H	1-AI-Pip(4)
1534	H	F	SO_2CH_2COOEt	2-Pn	H	1-AI-Pip(4)
1535	H	F	SO_2CH_2COOEt	3-Pn	H	1-AI-Pip(4)
1536	H	F	SO_2CH_2COOEt	2-Hx	H	1-AI-Pip(4)
1537	H	F	SO_2CH_2COOEt	3-Hx	H	1-AI-Pip(4)
1538	H	F	SO_2CH_2COOEt	2-CF_3	H	1-AI-Pip(4)
1539	H	F	SO_2CH_2COOEt	3-CF_3	H	1-AI-Pip(4)
1540	H	F	SO_2CH_2COOEt	2-OMe	H	1-AI-Pip(4)
1541	H	F	SO_2CH_2COOEt	3-OMe	H	1-AI-Pip(4)
1542	H	F	SO_2CH_2COOEt	2-OEt	H	1-AI-Pip(4)
1543	H	F	SO_2CH_2COOEt	3-OEt	H	1-AI-Pip(4)

1544	H	F	SO_2CH_2COOEt	2-COOH	H	1-AI-Pip(4)
1545	H	F	SO_2CH_2COOEt	3-COOH	H	1-AI-Pip(4)
1546	H	F	SO_2CH_2COOEt	2-COOMe	H	1-AI-Pip(4)
1547	H	F	SO_2CH_2COOEt	3-COOMe	H	1-AI-Pip(4)
1548	H	F	SO_2CH_2COOEt	2-COOEt	H	1-AI-Pip(4)
1549	H	F	SO_2CH_2COOEt	3-COOEt	H	1-AI-Pip(4)
1550	H	F	SO_2CH_2COOEt	2-COOPr	H	1-AI-Pip(4)
1551	H	F	SO_2CH_2COOEt	3-COOPr	H	1-AI-Pip(4)
1552	H	F	SO_2CH_2COOEt	2-COOBu	H	1-AI-Pip(4)
1553	H	F	SO_2CH_2COOEt	3-COOBu	H	1-AI-Pip(4)
1554	H	F	SO_2CH_2COOEt	2-COOPn	H	1-AI-Pip(4)
1555	H	F	SO_2CH_2COOEt	3-COOPn	H	1-AI-Pip(4)
1556	H	F	SO_2CH_2COOEt	2-COOHx	H	1-AI-Pip(4)
1557	H	F	SO_2CH_2COOEt	3-COOHx	H	1-AI-Pip(4)
1558	H	F	SO_2CH_2COOEt	2-$CONH_2$	H	1-AI-Pip(4)
1559	H	F	SO_2CH_2COOEt	3-$CONH_2$	H	1-AI-Pip(4)
1560	H	F	SO_2CH_2COOEt	2-CONHMe	H	1-AI-Pip(4)
1561	H	F	SO_2CH_2COOEt	3-CONHMe	H	1-AI-Pip(4)
1562	H	F	SO_2CH_2COOEt	2-CONHEt	H	1-AI-Pip(4)
1563	H	F	SO_2CH_2COOEt	3-CONHEt	H	1-AI-Pip(4)
1564	H	F	SO_2CH_2COOEt	2-$CON(Me)_2$	H	1-AI-Pip(4)
1565	H	F	SO_2CH_2COOEt	3-$CON(Me)_2$	H	1-AI-Pip(4)
1566	H	F	SO_2CH_2COOEt	2-CON(Me)Et	H	1-AI-Pip(4)
1567	H	F	SO_2CH_2COOEt	3-CON(Me)Et	H	1-AI-Pip(4)
1568	H	F	SO_2CH_2COOEt	2-$CON(Et)_2$	H	1-AI-Pip(4)
1569	H	F	SO_2CH_2COOEt	3-$CON(Et)_2$	H	1-AI-Pip(4)
1570	H	F	SO_2CH_2COOEt	3-F	5-F	1-AI-Pip(4)
1571	H	F	SO_2CH_2COOEt	3-Cl	5-Cl	1-AI-Pip(4)
1572	H	F	SO_2CH_2COOEt	3-Me	5-Me	1-AI-Pip(4)

1573	H	F	SO_2CH_2COOEt	3-Cl	5-$CONH_2$	1-AI-Pip(4)
1574	H	F	SO_2CH_2COOEt	2-Me	5-$CONH_2$	1-AI-Pip(4)
1575	H	F	SO_2CH_2COOEt	3-Me	5-$CONH_2$	1-AI-Pip(4)
1576	H	F	SO_2CH_2COOEt	3-$CONH_2$	5-$CONH_2$	1-AI-Pip(4)
1577	H	Me	SO_2CH_2COOEt	H	H	1-AI-Pip(4)
1578	H	Me	SO_2CH_2COOEt	2-F	H	1-AI-Pip(4)
1579	H	Me	SO_2CH_2COOEt	3-F	H	1-AI-Pip(4)
1580	H	Me	SO_2CH_2COOEt	2-Cl	H	1-AI-Pip(4)
1581	H	Me	SO_2CH_2COOEt	3-Cl	H	1-AI-Pip(4)
1582	H	Me	SO_2CH_2COOEt	2-Br	H	1-AI-Pip(4)
1583	H	Me	SO_2CH_2COOEt	3-Br	H	1-AI-Pip(4)
1584	H	Me	SO_2CH_2COOEt	2-I	H	1-AI-Pip(4)
1585	H	Me	SO_2CH_2COOEt	3-I	H	1-AI-Pip(4)
1586	H	Me	SO_2CH_2COOEt	2-Me	H	1-AI-Pip(4)
1587	H	Me	SO_2CH_2COOEt	3-Me	H	1-AI-Pip(4)
1588	H	Me	SO_2CH_2COOEt	2-Et	H	1-AI-Pip(4)
1589	H	Me	SO_2CH_2COOEt	3-Et	H	1-AI-Pip(4)
1590	H	Me	SO_2CH_2COOEt	2-Pr	H	1-AI-Pip(4)
1591	H	Me	SO_2CH_2COOEt	3-Pr	H	1-AI-Pip(4)
1592	H	Me	SO_2CH_2COOEt	2-Bu	H	1-AI-Pip(4)
1593	H	Me	SO_2CH_2COOEt	3-Bu	H	1-AI-Pip(4)
1594	H	Me	SO_2CH_2COOEt	2-Pn	H	1-AI-Pip(4)
1595	H	Me	SO_2CH_2COOEt	3-Pn	H	1-AI-Pip(4)
1596	H	Me	SO_2CH_2COOEt	2-Hx	H	1-AI-Pip(4)
1597	H	Me	SO_2CH_2COOEt	3-Hx	H	1-AI-Pip(4)
1598	H	Me	SO_2CH_2COOEt	2-CF_3	H	1-AI-Pip(4)
1599	H	Me	SO_2CH_2COOEt	3-CF_3	H	1-AI-Pip(4)
1600	H	Me	SO_2CH_2COOEt	2-OMe	H	1-AI-Pip(4)
1601	H	Me	SO_2CH_2COOEt	3-OMe	H	1-AI-Pip(4)

1602	H	Me	SO$_2$CH$_2$COOEt	2-OEt	H	1-AI-Pip(4)
1603	H	Me	SO$_2$CH$_2$COOEt	3-OEt	H	1-AI-Pip(4)
1604	H	Me	SO$_2$CH$_2$COOEt	2-COOH	H	1-AI-Pip(4)
1605	H	Me	SO$_2$CH$_2$COOEt	3-COOH	H	1-AI-Pip(4)
1606	H	Me	SO$_2$CH$_2$COOEt	2-COOMe	H	1-AI-Pip(4)
1607	H	Me	SO$_2$CH$_2$COOEt	3-COOMe	H	1-AI-Pip(4)
1608	H	Me	SO$_2$CH$_2$COOEt	2-COOEt	H	1-AI-Pip(4)
1609	H	Me	SO$_2$CH$_2$COOEt	3-COOEt	H	1-AI-Pip(4)
1610	H	Me	SO$_2$CH$_2$COOEt	2-COOPr	H	1-AI-Pip(4)
1611	H	Me	SO$_2$CH$_2$COOEt	3-COOPr	H	1-AI-Pip(4)
1612	H	Me	SO$_2$CH$_2$COOEt	2-COOBu	H	1-AI-Pip(4)
1613	H	Me	SO$_2$CH$_2$COOEt	3-COOBu	H	1-AI-Pip(4)
1614	H	Me	SO$_2$CH$_2$COOEt	2-COOPn	H	1-AI-Pip(4)
1615	H	Me	SO$_2$CH$_2$COOEt	3-COOPn	H	1-AI-Pip(4)
1616	H	Me	SO$_2$CH$_2$COOEt	2-COOHx	H	1-AI-Pip(4)
1617	H	Me	SO$_2$CH$_2$COOEt	3-COOHx	H	1-AI-Pip(4)
1618	H	Me	SO$_2$CH$_2$COOEt	2-CONH$_2$	H	1-AI-Pip(4)
1619	H	Me	SO$_2$CH$_2$COOEt	3-CONH$_2$	H	1-AI-Pip(4)
1620	H	Me	SO$_2$CH$_2$COOEt	2-CONHMe	H	1-AI-Pip(4)
1621	H	Me	SO$_2$CH$_2$COOEt	3-CONHMe	H	1-AI-Pip(4)
1622	H	Me	SO$_2$CH$_2$COOEt	2-CONHEt	H	1-AI-Pip(4)
1623	H	Me	SO$_2$CH$_2$COOEt	3-CONHEt	H	1-AI-Pip(4)
1624	H	Me	SO$_2$CH$_2$COOEt	2-CON(Me)$_2$	H	1-AI-Pip(4)
1625	H	Me	SO$_2$CH$_2$COOEt	3-CON(Me)$_2$	H	1-AI-Pip(4)
1626	H	Me	SO$_2$CH$_2$COOEt	2-CON(Me)Et	H	1-AI-Pip(4)
1627	H	Me	SO$_2$CH$_2$COOEt	3-CON(Me)Et	H	1-AI-Pip(4)
1628	H	Me	SO$_2$CH$_2$COOEt	2-CON(Et)$_2$	H	1-AI-Pip(4)
1629	H	Me	SO$_2$CH$_2$COOEt	3-CON(Et)$_2$	H	1-AI-Pip(4)
1630	H	Me	SO$_2$CH$_2$COOEt	3-F	5-F	1-AI-Pip(4)

1631	H	Me	SO_2CH_2COOEt	3-Cl	5-Cl	1-AI-Pip(4)
1632	H	Me	SO_2CH_2COOEt	3-Me	5-Me	1-AI-Pip(4)
1633	H	Me	SO_2CH_2COOEt	3-Cl	5-$CONH_2$	1-AI-Pip(4)
1634	H	Me	SO_2CH_2COOEt	2-Me	5-$CONH_2$	1-AI-Pip(4)
1635	H	Me	SO_2CH_2COOEt	3-Me	5-$CONH_2$	1-AI-Pip(4)
1636	H	Me	SO_2CH_2COOEt	3-$CONH_2$	5-$CONH_2$	1-AI-Pip(4)
1637	2-F	H	SO_2CH_2COOEt	H	H	1-AI-Pip(4)
1638	4-F	H	SO_2CH_2COOEt	H	H	1-AI-Pip(4)
1639	4-F	H	SO_2CH_2COOEt	2-F	H	1-AI-Pip(4)
1640	4-F	H	SO_2CH_2COOEt	3-F	H	1-AI-Pip(4)
1641	4-F	H	SO_2CH_2COOEt	2-Cl	H	1-AI-Pip(4)
1642	4-F	H	SO_2CH_2COOEt	3-Cl	H	1-AI-Pip(4)
1643	4-F	H	SO_2CH_2COOEt	2-Br	H	1-AI-Pip(4)
1644	4-F	H	SO_2CH_2COOEt	3-Br	H	1-AI-Pip(4)
1645	4-F	H	SO_2CH_2COOEt	2-I	H	1-AI-Pip(4)
1646	4-F	H	SO_2CH_2COOEt	3-I	H	1-AI-Pip(4)
1647	4-F	H	SO_2CH_2COOEt	2-Me	H	1-AI-Pip(4)
1648	4-F	H	SO_2CH_2COOEt	3-Me	H	1-AI-Pip(4)
1649	4-F	H	SO_2CH_2COOEt	2-Et	H	1-AI-Pip(4)
1650	4-F	H	SO_2CH_2COOEt	3-Et	H	1-AI-Pip(4)
1651	4-F	H	SO_2CH_2COOEt	2-Pr	H	1-AI-Pip(4)
1652	4-F	H	SO_2CH_2COOEt	3-Pr	H	1-AI-Pip(4)
1653	4-F	H	SO_2CH_2COOEt	2-Bu	H	1-AI-Pip(4)
1654	4-F	H	SO_2CH_2COOEt	3-Bu	H	1-AI-Pip(4)
1655	4-F	H	SO_2CH_2COOEt	2-Pn	H	1-AI-Pip(4)
1656	4-F	H	SO_2CH_2COOEt	3-Pn	H	1-AI-Pip(4)
1657	4-F	H	SO_2CH_2COOEt	2-Hx	H	1-AI-Pip(4)
1658	4-F	H	SO_2CH_2COOEt	3-Hx	H	1-AI-Pip(4)
1659	4-F	H	SO_2CH_2COOEt	2-CF_3	H	1-AI-Pip(4)

1660	4-F	H	SO_2CH_2COOEt	$3\text{-}CF_3$	H	1-AI-Pip(4)
1661	4-F	H	SO_2CH_2COOEt	2-OMe	H	1-AI-Pip(4)
1662	4-F	H	SO_2CH_2COOEt	3-OMe	H	1-AI-Pip(4)
1663	4-F	H	SO_2CH_2COOEt	2-OEt	H	1-AI-Pip(4)
1664	4-F	H	SO_2CH_2COOEt	3-OEt	H	1-AI-Pip(4)
1665	4-F	H	SO_2CH_2COOEt	2-COOH	H	1-AI-Pip(4)
1666	4-F	H	SO_2CH_2COOEt	3-COOH	H	1-AI-Pip(4)
1667	4-F	H	SO_2CH_2COOEt	2-COOMe	H	1-AI-Pip(4)
1668	4-F	H	SO_2CH_2COOEt	3-COOMe	H	1-AI-Pip(4)
1669	4-F	H	SO_2CH_2COOEt	2-COOEt	H	1-AI-Pip(4)
1670	4-F	H	SO_2CH_2COOEt	3-COOEt	H	1-AI-Pip(4)
1671	4-F	H	SO_2CH_2COOEt	2-COOPr	H	1-AI-Pip(4)
1672	4-F	H	SO_2CH_2COOEt	3-COOPr	H	1-AI-Pip(4)
1673	4-F	H	SO_2CH_2COOEt	2-COOBu	H	1-AI-Pip(4)
1674	4-F	H	SO_2CH_2COOEt	3-COOBu	H	1-AI-Pip(4)
1675	4-F	H	SO_2CH_2COOEt	2-COOPn	H	1-AI-Pip(4)
1676	4-F	H	SO_2CH_2COOEt	3-COOPn	H	1-AI-Pip(4)
1677	4-F	H	SO_2CH_2COOEt	2-COOHx	H	1-AI-Pip(4)
1678	4-F	H	SO_2CH_2COOEt	3-COOHx	H	1-AI-Pip(4)
1679	4-F	H	SO_2CH_2COOEt	$2\text{-}CONH_2$	H	1-AI-Pip(4)
1680	4-F	H	SO_2CH_2COOEt	$3\text{-}CONH_2$	H	1-AI-Pip(4)
1681	4-F	H	SO_2CH_2COOEt	2-CONHMe	H	1-AI-Pip(4)
1682	4-F	H	SO_2CH_2COOEt	3-CONHMe	H	1-AI-Pip(4)
1683	4-F	H	SO_2CH_2COOEt	2-CONHEt	H	1-AI-Pip(4)
1684	4-F	H	SO_2CH_2COOEt	3-CONHEt	H	1-AI-Pip(4)
1685	4-F	H	SO_2CH_2COOEt	$2\text{-}CON(Me)_2$	H	1-AI-Pip(4)
1686	4-F	H	SO_2CH_2COOEt	$3\text{-}CON(Me)_2$	H	1-AI-Pip(4)
1687	4-F	H	SO_2CH_2COOEt	2-CON(Me)Et	H	1-AI-Pip(4)
1688	4-F	H	SO_2CH_2COOEt	3-CON(Me)Et	H	1-AI-Pip(4)

1689	4-F	H	SO_2CH_2COOEt	$2\text{-}CON(Et)_2$	H	1-Al-Pip(4)
1690	4-F	H	SO_2CH_2COOEt	$3\text{-}CON(Et)_2$	H	1-Al-Pip(4)
1691	4-F	Me	SO_2CH_2COOEt	3-F	5-F	1-Al-Pip(4)
1692	4-F	Me	SO_2CH_2COOEt	3-Cl	5-Cl	1-Al-Pip(4)
1693	4-F	Me	SO_2CH_2COOEt	3-Me	5-Me	1-Al-Pip(4)
1694	4-F	Me	SO_2CH_2COOEt	3-Cl	$5\text{-}CONH_2$	1-Al-Pip(4)
1695	4-F	Me	SO_2CH_2COOEt	2-Me	$5\text{-}CONH_2$	1-Al-Pip(4)
1696	4-F	Me	SO_2CH_2COOEt	3-Me	$5\text{-}CONH_2$	1-Al-Pip(4)
1697	4-F	Me	SO_2CH_2COOEt	$3\text{-}CONH_2$	$5\text{-}CONH_2$	1-Al-Pip(4)
1698	5-F	H	SO_2CH_2COOEt	H	H	1-Al-Pip(4)
1699	6-F	H	SO_2CH_2COOEt	H	H	1-Al-Pip(4)
1700	2-Cl	H	SO_2CH_2COOEt	H	H	1-Al-Pip(4)
1701	4-Cl	H	SO_2CH_2COOEt	H	H	1-Al-Pip(4)
1702	5-Cl	H	SO_2CH_2COOEt	H	H	1-Al-Pip(4)
1703	6-Cl	H	SO_2CH_2COOEt	H	H	1-Al-Pip(4)
1704	2-Br	H	SO_2CH_2COOEt	H	H	1-Al-Pip(4)
1705	4-Br	H	SO_2CH_2COOEt	H	H	1-Al-Pip(4)
1706	5-Br	H	SO_2CH_2COOEt	H	H	1-Al-Pip(4)
1707	6-Br	H	SO_2CH_2COOEt	H	H	1-Al-Pip(4)
1708	2-Me	H	SO_2CH_2COOEt	H	H	1-Al-Pip(4)
1709	3-Me	H	SO_2CH_2COOEt	H	H	1-Al-Pip(4)
1710	4-Me	H	SO_2CH_2COOEt	H	H	1-Al-Pip(4)
1711	5-Me	H	SO_2CH_2COOEt	H	H	1-Al-Pip(4)
1712	5-Me	H	SO_2CH_2COOEt	2-F	H	1-Al-Pip(4)
1713	5-Me	H	SO_2CH_2COOEt	3-F	H	1-Al-Pip(4)
1714	5-Me	H	SO_2CH_2COOEt	2-Cl	H	1-Al-Pip(4)
1715	5-Me	H	SO_2CH_2COOEt	3-Cl	H	1-Al-Pip(4)
1716	5-Me	H	SO_2CH_2COOEt	2-Br	H	1-Al-Pip(4)
1717	5-Me	H	SO_2CH_2COOEt	3-Br	H	1-Al-Pip(4)

1718	5-Me	H	SO_2CH_2COOEt	2-I	H	1-AI-Pip(4)
1719	5-Me	H	SO_2CH_2COOEt	3-I	H	1-AI-Pip(4)
1720	5-Me	H	SO_2CH_2COOEt	2-Me	H	1-AI-Pip(4)
1721	5-Me	H	SO_2CH_2COOEt	3-Me	H	1-AI-Pip(4)
1722	5-Me	H	SO_2CH_2COOEt	2-Et	H	1-AI-Pip(4)
1723	5-Me	H	SO_2CH_2COOEt	3-Et	H	1-AI-Pip(4)
1724	5-Me	H	SO_2CH_2COOEt	2-Pr	H	1-AI-Pip(4)
1725	5-Me	H	SO_2CH_2COOEt	3-Pr	H	1-AI-Pip(4)
1726	5-Me	H	SO_2CH_2COOEt	2-Bu	H	1-AI-Pip(4)
1727	5-Me	H	SO_2CH_2COOEt	3-Bu	H	1-AI-Pip(4)
1728	5-Me	H	SO_2CH_2COOEt	2-Pn	H	1-AI-Pip(4)
1729	5-Me	H	SO_2CH_2COOEt	3-Pn	H	1-AI-Pip(4)
1730	5-Me	H	SO_2CH_2COOEt	2-Hx	H	1-AI-Pip(4)
1731	5-Me	H	SO_2CH_2COOEt	3-Hx	H	1-AI-Pip(4)
1732	5-Me	H	SO_2CH_2COOEt	$2-CF_3$	H	1-AI-Pip(4)
1733	5-Me	H	SO_2CH_2COOEt	$3-CF_3$	H	1-AI-Pip(4)
1734	5-Me	H	SO_2CH_2COOEt	2-OMe	H	1-AI-Pip(4)
1735	5-Me	H	SO_2CH_2COOEt	3-OMe	H	1-AI-Pip(4)
1736	5-Me	H	SO_2CH_2COOEt	2-OEt	H	1-AI-Pip(4)
1737	5-Me	H	SO_2CH_2COOEt	3-OEt	H	1-AI-Pip(4)
1738	5-Me	H	SO_2CH_2COOEt	2-COOH	H	1-AI-Pip(4)
1739	5-Me	H	SO_2CH_2COOEt	3-COOH	H	1-AI-Pip(4)
1740	5-Me	H	SO_2CH_2COOEt	2-COOMe	H	1-AI-Pip(4)
1741	5-Me	H	SO_2CH_2COOEt	3-COOMe	H	1-AI-Pip(4)
1742	5-Me	H	SO_2CH_2COOEt	2-COOEt	H	1-AI-Pip(4)
1743	5-Me	H	SO_2CH_2COOEt	3-COOEt	H	1-AI-Pip(4)
1744	5-Me	H	SO_2CH_2COOEt	2-COOPr	H	1-AI-Pip(4)
1745	5-Me	H	SO_2CH_2COOEt	3-COOPr	H	1-AI-Pip(4)
1746	5-Me	H	SO_2CH_2COOEt	2-COOBu	H	1-AI-Pip(4)

1747	5-Me	H	SO_2CH_2COOEt	3-COOBu	H	1-AI-Pip(4)
1748	5-Me	H	SO_2CH_2COOEt	2-COOPn	H	1-AI-Pip(4)
1749	5-Me	H	SO_2CH_2COOEt	3-COOPn	H	1-AI-Pip(4)
1750	5-Me	H	SO_2CH_2COOEt	2-COOHx	H	1-AI-Pip(4)
1751	5-Me	H	SO_2CH_2COOEt	3-COOHx	H	1-AI-Pip(4)
1752	5-Me	H	SO_2CH_2COOEt	2-$CONH_2$	H	1-AI-Pip(4)
1753	5-Me	H	SO_2CH_2COOEt	3-$CONH_2$	H	1-AI-Pip(4)
1754	5-Me	H	SO_2CH_2COOEt	2-CONHMe	H	1-AI-Pip(4)
1755	5-Me	H	SO_2CH_2COOEt	3-CONHMe	H	1-AI-Pip(4)
1756	5-Me	H	SO_2CH_2COOEt	2-CONHEt	H	1-AI-Pip(4)
1757	5-Me	H	SO_2CH_2COOEt	3-CONHEt	H	1-AI-Pip(4)
1758	5-Me	H	SO_2CH_2COOEt	2-$CON(Me)_2$	H	1-AI-Pip(4)
1759	5-Me	H	SO_2CH_2COOEt	3-$CON(Me)_2$	H	1-AI-Pip(4)
1760	5-Me	H	SO_2CH_2COOEt	2-CON(Me)Et	H	1-AI-Pip(4)
1761	5-Me	H	SO_2CH_2COOEt	3-CON(Me)Et	H	1-AI-Pip(4)
1762	5-Me	H	SO_2CH_2COOEt	2-$CON(Et)_2$	H	1-AI-Pip(4)
1763	5-Me	H	SO_2CH_2COOEt	3-$CON(Et)_2$	H	1-AI-Pip(4)
1764	5-Me	Me	SO_2CH_2COOEt	3-F	5-F	1-AI-Pip(4)
1765	5-Me	Me	SO_2CH_2COOEt	3-Cl	5-Cl	1-AI-Pip(4)
1766	5-Me	Me	SO_2CH_2COOEt	3-Me	5-Me	1-AI-Pip(4)
1767	5-Me	Me	SO_2CH_2COOEt	3-Cl	5-$CONH_2$	1-AI-Pip(4)
1768	5-Me	Me	SO_2CH_2COOEt	2-Me	5-$CONH_2$	1-AI-Pip(4)
1769	5-Me	Me	SO_2CH_2COOEt	3-Me	5-$CONH_2$	1-AI-Pip(4)
1770	5-Me	Me	SO_2CH_2COOEt	3-$CONH_2$	5-$CONH_2$	1-AI-Pip(4)
1771	6-Me	H	SO_2CH_2COOEt	H	H	1-AI-Pip(4)
1772	6-Me	H	SO_2CH_2COOEt	2-F	H	1-AI-Pip(4)
1773	6-Me	H	SO_2CH_2COOEt	3-F	H	1-AI-Pip(4)
1774	6-Me	H	SO_2CH_2COOEt	2-Cl	H	1-AI-Pip(4)
1775	6-Me	H	SO_2CH_2COOEt	3-Cl	H	1-AI-Pip(4)

1776	6-Me	H	SO_2CH_2COOEt	2-Br	H	1-AI-Pip(4)
1777	6-Me	H	SO_2CH_2COOEt	3-Br	H	1-AI-Pip(4)
1778	6-Me	H	SO_2CH_2COOEt	2-I	H	1-AI-Pip(4)
1779	6-Me	H	SO_2CH_2COOEt	3-I	H	1-AI-Pip(4)
1780	6-Me	H	SO_2CH_2COOEt	2-Me	H	1-AI-Pip(4)
1781	6-Me	H	SO_2CH_2COOEt	3-Me	H	1-AI-Pip(4)
1782	6-Me	H	SO_2CH_2COOEt	2-Et	H	1-AI-Pip(4)
1783	6-Me	H	SO_2CH_2COOEt	3-Et	H	1-AI-Pip(4)
1784	6-Me	H	SO_2CH_2COOEt	2-Pr	H	1-AI-Pip(4)
1785	6-Me	H	SO_2CH_2COOEt	3-Pr	H	1-AI-Pip(4)
1786	6-Me	H	SO_2CH_2COOEt	2-Bu	H	1-AI-Pip(4)
1787	6-Me	H	SO_2CH_2COOEt	3-Bu	H	1-AI-Pip(4)
1788	6-Me	H	SO_2CH_2COOEt	2-Pn	H	1-AI-Pip(4)
1789	6-Me	H	SO_2CH_2COOEt	3-Pn	H	1-AI-Pip(4)
1790	6-Me	H	SO_2CH_2COOEt	2-Hx	H	1-AI-Pip(4)
1791	6-Me	H	SO_2CH_2COOEt	3-Hx	H	1-AI-Pip(4)
1792	6-Me	H	SO_2CH_2COOEt	2-CF_3	H	1-AI-Pip(4)
1793	6-Me	H	SO_2CH_2COOEt	3-CF_3	H	1-AI-Pip(4)
1794	6-Me	H	SO_2CH_2COOEt	2-OMe	H	1-AI-Pip(4)
1795	6-Me	H	SO_2CH_2COOEt	3-OMe	H	1-AI-Pip(4)
1796	6-Me	H	SO_2CH_2COOEt	2-OEt	H	1-AI-Pip(4)
1797	6-Me	H	SO_2CH_2COOEt	3-OEt	H	1-AI-Pip(4)
1798	6-Me	H	SO_2CH_2COOEt	2-COOH	H	1-AI-Pip(4)
1799	6-Me	H	SO_2CH_2COOEt	3-COOH	H	1-AI-Pip(4)
1800	6-Me	H	SO_2CH_2COOEt	2-COOMe	H	1-AI-Pip(4)
1801	6-Me	H	SO_2CH_2COOEt	3-COOMe	H	1-AI-Pip(4)
1802	6-Me	H	SO_2CH_2COOEt	2-COOEt	H	1-AI-Pip(4)
1803	6-Me	H	SO_2CH_2COOEt	3-COOEt	H	1-AI-Pip(4)
1804	6-Me	H	SO_2CH_2COOEt	2-COOPr	H	1-AI-Pip(4)

1805	6-Me	H	SO_2CH_2COOEt	3-COOPr	H	1-AI-Pip(4)
1806	6-Me	H	SO_2CH_2COOEt	2-COOBu	H	1-AI-Pip(4)
1807	6-Me	H	SO_2CH_2COOEt	3-COOBu	H	1-AI-Pip(4)
1808	6-Me	H	SO_2CH_2COOEt	2-COOPn	H	1-AI-Pip(4)
1809	6-Me	H	SO_2CH_2COOEt	3-COOPn	H	1-AI-Pip(4)
1810	6-Me	H	SO_2CH_2COOEt	2-COOHx	H	1-AI-Pip(4)
1811	6-Me	H	SO_2CH_2COOEt	3-COOHx	H	1-AI-Pip(4)
1812	6-Me	H	SO_2CH_2COOEt	2-$CONH_2$	H	1-AI-Pip(4)
1813	6-Me	H	SO_2CH_2COOEt	3-$CONH_2$	H	1-AI-Pip(4)
1814	6-Me	H	SO_2CH_2COOEt	2-CONHMe	H	1-AI-Pip(4)
1815	6-Me	H	SO_2CH_2COOEt	3-CONHMe	H	1-AI-Pip(4)
1816	6-Me	H	SO_2CH_2COOEt	2-CONHEt	H	1-AI-Pip(4)
1817	6-Me	H	SO_2CH_2COOEt	3-CONHEt	H	1-AI-Pip(4)
1818	6-Me	H	SO_2CH_2COOEt	2-$CON(Me)_2$	H	1-AI-Pip(4)
1819	6-Me	H	SO_2CH_2COOEt	3-$CON(Me)_2$	H	1-AI-Pip(4)
1820	6-Me	H	SO_2CH_2COOEt	2-CON(Me)Et	H	1-AI-Pip(4)
1821	6-Me	H	SO_2CH_2COOEt	3-CON(Me)Et	H	1-AI-Pip(4)
1822	6-Me	H	SO_2CH_2COOEt	2-$CON(Et)_2$	H	1-AI-Pip(4)
1823	6-Me	H	SO_2CH_2COOEt	3-$CON(Et)_2$	H	1-AI-Pip(4)
1824	6-Me	Me	SO_2CH_2COOEt	3-F	5-F	1-AI-Pip(4)
1825	6-Me	Me	SO_2CH_2COOEt	3-Cl	5-Cl	1-AI-Pip(4)
1826	6-Me	Me	SO_2CH_2COOEt	3-Me	5-Me	1-AI-Pip(4)
1827	6-Me	Me	SO_2CH_2COOEt	3-Cl	5-$CONH_2$	1-AI-Pip(4)
1828	6-Me	Me	SO_2CH_2COOEt	2-Me	5-$CONH_2$	1-AI-Pip(4)
1829	6-Me	Me	SO_2CH_2COOEt	3-Me	5-$CONH_2$	1-AI-Pip(4)
1830	6-Me	Me	SO_2CH_2COOEt	3-$CONH_2$	5-$CONH_2$	1-AI-Pip(4)
1831	2-Et	H	SO_2CH_2COOEt	H	H	1-AI-Pip(4)
1832	4-Et	H	SO_2CH_2COOEt	H	H	1-AI-Pip(4)
1833	5-Et	H	SO_2CH_2COOEt	H	H	1-AI-Pip(4)

1834	6-Et	H	SO_2CH_2COOEt	H	H	1-AI-Pip(4)
1835	2-Pr	H	SO_2CH_2COOEt	H	H	1-AI-Pip(4)
1836	4-Bu	H	SO_2CH_2COOEt	H	H	1-AI-Pip(4)
1837	5-Pn	H	SO_2CH_2COOEt	H	H	1-AI-Pip(4)
1838	6-Hx	H	SO_2CH_2COOEt	H	H	1-AI-Pip(4)
1839	6-OH	H	SO_2CH_2COOEt	H	H	1-AI-Pip(4)
1840	6-OH	H	SO_2CH_2COOEt	2-F	H	1-AI-Pip(4)
1841	6-OH	H	SO_2CH_2COOEt	3-F	H	1-AI-Pip(4)
1842	6-OH	H	SO_2CH_2COOEt	2-Cl	H	1-AI-Pip(4)
1843	6-OH	H	SO_2CH_2COOEt	3-Cl	H	1-AI-Pip(4)
1844	6-OH	H	SO_2CH_2COOEt	2-Br	H	1-AI-Pip(4)
1845	6-OH	H	SO_2CH_2COOEt	3-Br	H	1-AI-Pip(4)
1846	6-OH	H	SO_2CH_2COOEt	2-I	H	1-AI-Pip(4)
1847	6-OH	H	SO_2CH_2COOEt	3-I	H	1-AI-Pip(4)
1848	6-OH	H	SO_2CH_2COOEt	2-Me	H	1-AI-Pip(4)
1849	6-OH	H	SO_2CH_2COOEt	3-Me	H	1-AI-Pip(4)
1850	6-OH	H	SO_2CH_2COOEt	2-Et	H	1-AI-Pip(4)
1851	6-OH	H	SO_2CH_2COOEt	3-Et	H	1-AI-Pip(4)
1852	6-OH	H	SO_2CH_2COOEt	2-Pr	H	1-AI-Pip(4)
1853	6-OH	H	SO_2CH_2COOEt	3-Pr	H	1-AI-Pip(4)
1854	6-OH	H	SO_2CH_2COOEt	2-Bu	H	1-AI-Pip(4)
1855	6-OH	H	SO_2CH_2COOEt	3-Bu	H	1-AI-Pip(4)
1856	6-OH	H	SO_2CH_2COOEt	2-Pn	H	1-AI-Pip(4)
1857	6-OH	H	SO_2CH_2COOEt	3-Pn	H	1-AI-Pip(4)
1858	6-OH	H	SO_2CH_2COOEt	2-Hx	H	1-AI-Pip(4)
1859	6-OH	H	SO_2CH_2COOEt	3-Hx	H	1-AI-Pip(4)
1860	6-OH	H	SO_2CH_2COOEt	2-CF_3	H	1-AI-Pip(4)
1861	6-OH	H	SO_2CH_2COOEt	3-CF_3	H	1-AI-Pip(4)
1862	6-OH	H	SO_2CH_2COOEt	2-OMe	H	1-AI-Pip(4)

1863	6-OH	H	SO_2CH_2COOEt	3-OMe	H	1-AI-Pip(4)
1864	6-OH	H	SO_2CH_2COOEt	2-OEt	H	1-AI-Pip(4)
1865	6-OH	H	SO_2CH_2COOEt	3-OEt	H	1-AI-Pip(4)
1866	6-OH	H	SO_2CH_2COOEt	2-COOH	H	1-AI-Pip(4)
1867	6-OH	H	SO_2CH_2COOEt	3-COOH	H	1-AI-Pip(4)
1868	6-OH	H	SO_2CH_2COOEt	2-COOMe	H	1-AI-Pip(4)
1869	6-OH	H	SO_2CH_2COOEt	3-COOMe	H	1-AI-Pip(4)
1870	6-OH	H	SO_2CH_2COOEt	2-COOEt	H	1-AI-Pip(4)
1871	6-OH	H	SO_2CH_2COOEt	3-COOEt	H	1-AI-Pip(4)
1872	6-OH	H	SO_2CH_2COOEt	2-COOPr	H	1-AI-Pip(4)
1873	6-OH	H	SO_2CH_2COOEt	3-COOPr	H	1-AI-Pip(4)
1874	6-OH	H	SO_2CH_2COOEt	2-COOBu	H	1-AI-Pip(4)
1875	6-OH	H	SO_2CH_2COOEt	3-COOBu	H	1-AI-Pip(4)
1876	6-OH	H	SO_2CH_2COOEt	2-COOPn	H	1-AI-Pip(4)
1877	6-OH	H	SO_2CH_2COOEt	3-COOPn	H	1-AI-Pip(4)
1878	6-OH	H	SO_2CH_2COOEt	2-COOHx	H	1-AI-Pip(4)
1879	6-OH	H	SO_2CH_2COOEt	3-COOHx	H	1-AI-Pip(4)
1880	6-OH	H	SO_2CH_2COOEt	2-$CONH_2$	H	1-AI-Pip(4)
1881	6-OH	H	SO_2CH_2COOEt	3-$CONH_2$	H	1-AI-Pip(4)
1882	6-OH	H	SO_2CH_2COOEt	2-CONHMe	H	1-AI-Pip(4)
1883	6-OH	H	SO_2CH_2COOEt	3-CONHMe	H	1-AI-Pip(4)
1884	6-OH	H	SO_2CH_2COOEt	2-CONHEt	H	1-AI-Pip(4)
1885	6-OH	H	SO_2CH_2COOEt	3-CONHEt	H	1-AI-Pip(4)
1886	6-OH	H	SO_2CH_2COOEt	2-$CON(Me)_2$	H	1-AI-Pip(4)
1887	6-OH	H	SO_2CH_2COOEt	3-$CON(Me)_2$	H	1-AI-Pip(4)
1888	6-OH	H	SO_2CH_2COOEt	2-CON(Me)Et	H	1-AI-Pip(4)
1889	6-OH	H	SO_2CH_2COOEt	3-CON(Me)Et	H	1-AI-Pip(4)
1890	6-OH	H	SO_2CH_2COOEt	2-$CON(Et)_2$	H	1-AI-Pip(4)
1891	6-OH	H	SO_2CH_2COOEt	3-$CON(Et)_2$	H	1-AI-Pip(4)

1892	6-OH	H	SO_2CH_2COOEt	2-F	3-F	1-AI-Pip(4)
1893	6-OH	H	SO_2CH_2COOEt	2-F	5-F	1-AI-Pip(4)
1894	6-OH	H	SO_2CH_2COOEt	2-F	6-F	1-AI-Pip(4)
1895	6-OH	H	SO_2CH_2COOEt	3-F	5-F	1-AI-Pip(4)
1896	6-OH	H	SO_2CH_2COOEt	2-Cl	3-Cl	1-AI-Pip(4)
1897	6-OH	H	SO_2CH_2COOEt	2-Cl	5-Cl	1-AI-Pip(4)
1898	6-OH	H	SO_2CH_2COOEt	2-Cl	6-Cl	1-AI-Pip(4)
1899	6-OH	H	SO_2CH_2COOEt	3-Cl	5-Cl	1-AI-Pip(4)
1900	6-OH	H	SO_2CH_2COOEt	2-Me	3-Me	1-AI-Pip(4)
1901	6-OH	H	SO_2CH_2COOEt	2-Me	5-Me	1-AI-Pip(4)
1902	6-OH	H	SO_2CH_2COOEt	2-Me	6-Me	1-AI-Pip(4)
1903	6-OH	H	SO_2CH_2COOEt	3-Me	5-Me	1-AI-Pip(4)
1904	6-OH	H	SO_2CH_2COOEt	2-Cl	5-$CONH_2$	1-AI-Pip(4)
1905	6-OH	H	SO_2CH_2COOEt	3-Cl	5-$CONH_2$	1-AI-Pip(4)
1906	6-OH	H	SO_2CH_2COOEt	3-Cl	5-CONHMe	1-AI-Pip(4)
1907	6-OH	H	SO_2CH_2COOEt	3-Cl	5-CONHEt	1-AI-Pip(4)
1908	6-OH	H	SO_2CH_2COOEt	3-Cl	5-CONHPr	1-AI-Pip(4)
1909	6-OH	H	SO_2CH_2COOEt	3-Cl	5-CONHBu	1-AI-Pip(4)
1910	6-OH	H	SO_2CH_2COOEt	3-Cl	5-CONHPn	1-AI-Pip(4)
1911	6-OH	H	SO_2CH_2COOEt	3-Cl	5-CONHHx	1-AI-Pip(4)
1912	6-OH	H	SO_2CH_2COOEt	2-Me	5-$CONH_2$	1-AI-Pip(4)
1913	6-OH	H	SO_2CH_2COOEt	2-Me	5-CONHMe	1-AI-Pip(4)
1914	6-OH	H	SO_2CH_2COOEt	2-Me	5-CONHEt	1-AI-Pip(4)
1915	6-OH	H	SO_2CH_2COOEt	2-Me	5-CONHPr	1-AI-Pip(4)
1916	6-OH	H	SO_2CH_2COOEt	2-Me	5-CONHBu	1-AI-Pip(4)
1917	6-OH	H	SO_2CH_2COOEt	2-Me	5-CONHPn	1-AI-Pip(4)
1918	6-OH	H	SO_2CH_2COOEt	2-Me	5-CONHHx	1-AI-Pip(4)
1919	6-OH	H	SO_2CH_2COOEt	3-Me	5-$CONH_2$	1-AI-Pip(4)
1920	6-OH	H	SO_2CH_2COOEt	3-Me	5-CONHMe	1-AI-Pip(4)

1921	6-OH	H	SO_2CH_2COOEt	3-Me	5-CONHEt	1-AI-Pip(4)
1922	6-OH	H	SO_2CH_2COOEt	3-Me	5-CONHPr	1-AI-Pip(4)
1923	6-OH	H	SO_2CH_2COOEt	3-Me	5-CONHBu	1-AI-Pip(4)
1924	6-OH	H	SO_2CH_2COOEt	3-Me	5-CONHPn	1-AI-Pip(4)
1925	6-OH	H	SO_2CH_2COOEt	3-Me	5-CONHHx	1-AI-Pip(4)
1926	6-OH	H	SO_2CH_2COOEt	2-$CONH_2$	6-$CONH_2$	1-AI-Pip(4)
1927	6-OH	H	SO_2CH_2COOEt	3-$CONH_2$	5-$CONH_2$	1-AI-Pip(4)
1928	6-OH	H	SO_2CH_2COOEt	3-CONHMe	5-CONHMe	1-AI-Pip(4)
1929	6-OH	H	SO_2CH_2COOEt	3-CONHEt	5-CONHEt	1-AI-Pip(4)
1930	H	H	SO_2CH_2COOPr	H	H	1-AI-Pip(4)
1931	H	H	SO_2CH_2COOBu	H	H	1-AI-Pip(4)
1932	H	H	SO_2CH_2COOPn	H	H	1-AI-Pip(4)
1933	H	H	SO_2CH_2COOHx	H	H	1-AI-Pip(4)
1934	H	H	$SO_2(CH_2)_2COOEt$	H	H	1-AI-Pip(4)
1935	H	H	$SO_2(CH_2)_3COOEt$	H	H	1-AI-Pip(4)
1936	H	H	$SO_2(CH_2)_4COOEt$	H	H	1-AI-Pip(4)
1937	H	H	$SO_2(CH_2)_5COOEt$	H	H	1-AI-Pip(4)
1938	H	H	$SO_2(CH_2)_6COOEt$	H	H	1-AI-Pip(4)
1939	H	H	SO_2CH_2COOH	H	H	1-AI-Pip(4)
1940	H	H	SO_2CH_2COOH	2-F	H	1-AI-Pip(4)
1941	H	H	SO_2CH_2COOH	3-F	H	1-AI-Pip(4)
1942	H	H	SO_2CH_2COOH	2-Cl	H	1-AI-Pip(4)
1943	H	H	SO_2CH_2COOH	3-Cl	H	1-AI-Pip(4)
1944	H	H	SO_2CH_2COOH	2-Br	H	1-AI-Pip(4)
1945	H	H	SO_2CH_2COOH	3-Br	H	1-AI-Pip(4)
1946	H	H	SO_2CH_2COOH	2-I	H	1-AI-Pip(4)
1947	H	H	SO_2CH_2COOH	3-I	H	1-AI-Pip(4)
1948	H	H	SO_2CH_2COOH	2-Me	H	1-AI-Pip(4)
1949	H	H	SO_2CH_2COOH	3-Me	H	1-AI-Pip(4)

1950	H	H	SO_2CH_2COOH	2-Et	H	1-AI-Pip(4)
1951	H	H	SO_2CH_2COOH	3-Et	H	1-AI-Pip(4)
1952	H	H	SO_2CH_2COOH	2-Pr	H	1-AI-Pip(4)
1953	H	H	SO_2CH_2COOH	3-Pr	H	1-AI-Pip(4)
1954	H	H	SO_2CH_2COOH	2-iPr	H	1-AI-Pip(4)
1955	H	H	SO_2CH_2COOH	3-iPr	H	1-AI-Pip(4)
1956	H	H	SO_2CH_2COOH	2-Bu	H	1-AI-Pip(4)
1957	H	H	SO_2CH_2COOH	3-Bu	H	1-AI-Pip(4)
1958	H	H	SO_2CH_2COOH	2-iBu	H	1-AI-Pip(4)
1959	H	H	SO_2CH_2COOH	3-iBu	H	1-AI-Pip(4)
1960	H	H	SO_2CH_2COOH	2-sBu	H	1-AI-Pip(4)
1961	H	H	SO_2CH_2COOH	3-sBu	H	1-AI-Pip(4)
1962	H	H	SO_2CH_2COOH	2-tBu	H	1-AI-Pip(4)
1963	H	H	SO_2CH_2COOH	3-tBu	H	1-AI-Pip(4)
1964	H	H	SO_2CH_2COOH	2-Pn	H	1-AI-Pip(4)
1965	H	H	SO_2CH_2COOH	3-Pn	H	1-AI-Pip(4)
1966	H	H	SO_2CH_2COOH	2-Hx	H	1-AI-Pip(4)
1967	H	H	SO_2CH_2COOH	3-Hx	H	1-AI-Pip(4)
1968	H	H	SO_2CH_2COOH	2-CF_3	H	1-AI-Pip(4)
1969	H	H	SO_2CH_2COOH	3-CF_3	H	1-AI-Pip(4)
1970	H	H	SO_2CH_2COOH	2-OMe	H	1-AI-Pip(4)
1971	H	H	SO_2CH_2COOH	3-OMe	H	1-AI-Pip(4)
1972	H	H	SO_2CH_2COOH	2-OEt	H	1-AI-Pip(4)
1973	H	H	SO_2CH_2COOH	3-OEt	H	1-AI-Pip(4)
1974	H	H	SO_2CH_2COOH	2-COOH	H	1-AI-Pip(4)
1975	H	H	SO_2CH_2COOH	3-COOH	H	1-AI-Pip(4)
1976	H	H	SO_2CH_2COOH	2-COOMe	H	1-AI-Pip(4)
1977	H	H	SO_2CH_2COOH	3-COOMe	H	1-AI-Pip(4)
1978	H	H	SO_2CH_2COOH	2-COOEt	H	1-AI-Pip(4)

1979	H	H	SO_2CH_2COOH	3-COOEt	H	1-AI-Pip(4)
1980	H	H	SO_2CH_2COOH	2-COOPr	H	1-AI-Pip(4)
1981	H	H	SO_2CH_2COOH	3-COOPr	H	1-AI-Pip(4)
1982	H	H	SO_2CH_2COOH	2-COOBu	H	1-AI-Pip(4)
1983	H	H	SO_2CH_2COOH	3-COOBu	H	1-AI-Pip(4)
1984	H	H	SO_2CH_2COOH	2-COOPn	H	1-AI-Pip(4)
1985	H	H	SO_2CH_2COOH	3-COOPn	H	1-AI-Pip(4)
1986	H	H	SO_2CH_2COOH	2-COOHx	H	1-AI-Pip(4)
1987	H	H	SO_2CH_2COOH	3-COOHx	H	1-AI-Pip(4)
1988	H	H	SO_2CH_2COOH	2-$CONH_2$	H	1-AI-Pip(4)
1989	H	H	SO_2CH_2COOH	3-$CONH_2$	H	1-AI-Pip(4)
1990	H	H	SO_2CH_2COOH	2-CONHMe	H	1-AI-Pip(4)
1991	H	H	SO_2CH_2COOH	3-CONHMe	H	1-AI-Pip(4)
1992	H	H	SO_2CH_2COOH	2-CONHEt	H	1-AI-Pip(4)
1993	H	H	SO_2CH_2COOH	3-CONHEt	H	1-AI-Pip(4)
1994	H	H	SO_2CH_2COOH	2-$CON(Me)_2$	H	1-AI-Pip(4)
1995	H	H	SO_2CH_2COOH	3-$CON(Me)_2$	H	1-AI-Pip(4)
1996	H	H	SO_2CH_2COOH	2-CON(Me)Et	H	1-AI-Pip(4)
1997	H	H	SO_2CH_2COOH	3-CON(Me)Et	H	1-AI-Pip(4)
1998	H	H	SO_2CH_2COOH	2-$CON(Et)_2$	H	1-AI-Pip(4)
1999	H	H	SO_2CH_2COOH	3-$CON(Et)_2$	H	1-AI-Pip(4)
2000	H	H	SO_2CH_2COOH	2-F	3-F	1-AI-Pip(4)
2001	H	H	SO_2CH_2COOH	2-F	5-F	1-AI-Pip(4)
2002	H	H	SO_2CH_2COOH	2-F	6-F	1-AI-Pip(4)
2003	H	H	SO_2CH_2COOH	3-F	5-F	1-AI-Pip(4)
2004	H	H	SO_2CH_2COOH	2-Cl	3-Cl	1-AI-Pip(4)
2005	H	H	SO_2CH_2COOH	2-Cl	5-Cl	1-AI-Pip(4)
2006	H	H	SO_2CH_2COOH	2-Cl	6-Cl	1-AI-Pip(4)
2007	H	H	SO_2CH_2COOH	3-Cl	5-Cl	1-AI-Pip(4)

2008	H	H	SO_2CH_2COOH	2-Me	3-Me	1-Al-Pip(4)
2009	H	H	SO_2CH_2COOH	2-Me	5-Me	1-Al-Pip(4)
2010	H	H	SO_2CH_2COOH	2-Me	6-Me	1-Al-Pip(4)
2011	H	H	SO_2CH_2COOH	3-Me	5-Me	1-Al-Pip(4)
2012	H	H	SO_2CH_2COOH	2-Cl	5-$CONH_2$	1-Al-Pip(4)
2013	H	H	SO_2CH_2COOH	3-Cl	5-$CONH_2$	1-Al-Pip(4)
2014	H	H	SO_2CH_2COOH	3-Cl	5-CONHMe	1-Al-Pip(4)
2015	H	H	SO_2CH_2COOH	3-Cl	5-CONHEt	1-Al-Pip(4)
2016	H	H	SO_2CH_2COOH	3-Cl	5-CONHPr	1-Al-Pip(4)
2017	H	H	SO_2CH_2COOH	3-Cl	5-CONHBu	1-Al-Pip(4)
2018	H	H	SO_2CH_2COOH	3-Cl	5-CONHPn	1-Al-Pip(4)
2019	H	H	SO_2CH_2COOH	3-Cl	5-CONHHx	1-Al-Pip(4)
2020	H	H	SO_2CH_2COOH	2-Me	5-$CONH_2$	1-Al-Pip(4)
2021	H	H	SO_2CH_2COOH	2-Me	5-CONHMe	1-Al-Pip(4)
2022	H	H	SO_2CH_2COOH	2-Me	5-CONHEt	1-Al-Pip(4)
2023	H	H	SO_2CH_2COOH	2-Me	5-CONHPr	1-Al-Pip(4)
2024	H	H	SO_2CH_2COOH	2-Me	5-CONHBu	1-Al-Pip(4)
2025	H	H	SO_2CH_2COOH	2-Me	5-CONHPn	1-Al-Pip(4)
2026	H	H	SO_2CH_2COOH	2-Me	5-CONHHx	1-Al-Pip(4)
2027	H	H	SO_2CH_2COOH	3-Me	5-$CONH_2$	1-Al-Pip(4)
2028	H	H	SO_2CH_2COOH	3-Me	5-CONHMe	1-Al-Pip(4)
2029	H	H	SO_2CH_2COOH	3-Me	5-CONHEt	1-Al-Pip(4)
2030	H	H	SO_2CH_2COOH	3-Me	5-CONHPr	1-Al-Pip(4)
2031	H	H	SO_2CH_2COOH	3-Me	5-CONHBu	1-Al-Pip(4)
2032	H	H	SO_2CH_2COOH	3-Me	5-CONHPn	1-Al-Pip(4)
2033	H	H	SO_2CH_2COOH	3-Me	5-CONHHx	1-Al-Pip(4)
2034	H	H	SO_2CH_2COOH	2-$CONH_2$	6-$CONH_2$	1-Al-Pip(4)
2035	H	H	SO_2CH_2COOH	3-$CONH_2$	5-$CONH_2$	1-Al-Pip(4)
2036	H	H	SO_2CH_2COOH	3-CONHMe	5-CONHMe	1-Al-Pip(4)

2037	H	H	SO_2CH_2COOH	3-CONHEt	5-CONHEt	1-Al-Pip(4)
2038	H	F	SO_2CH_2COOH	H	H	1-Al-Pip(4)
2039	H	F	SO_2CH_2COOH	2-F	H	1-Al-Pip(4)
2040	H	F	SO_2CH_2COOH	3-F	H	1-Al-Pip(4)
2041	H	F	SO_2CH_2COOH	2-Cl	H	1-Al-Pip(4)
2042	H	F	SO_2CH_2COOH	3-Cl	H	1-Al-Pip(4)
2043	H	F	SO_2CH_2COOH	2-Br	H	1-Al-Pip(4)
2044	H	F	SO_2CH_2COOH	3-Br	H	1-Al-Pip(4)
2045	H	F	SO_2CH_2COOH	2-I	H	1-Al-Pip(4)
2046	H	F	SO_2CH_2COOH	3-I	H	1-Al-Pip(4)
2047	H	F	SO_2CH_2COOH	2-Me	H	1-Al-Pip(4)
2048	H	F	SO_2CH_2COOH	3-Me	H	1-Al-Pip(4)
2049	H	F	SO_2CH_2COOH	2-Et	H	1-Al-Pip(4)
2050	H	F	SO_2CH_2COOH	3-Et	H	1-Al-Pip(4)
2051	H	F	SO_2CH_2COOH	2-Pr	H	1-Al-Pip(4)
2052	H	F	SO_2CH_2COOH	3-Pr	H	1-Al-Pip(4)
2053	H	F	SO_2CH_2COOH	2-iPr	H	1-Al-Pip(4)
2054	H	F	SO_2CH_2COOH	3-iPr	H	1-Al-Pip(4)
2055	H	F	SO_2CH_2COOH	2-Bu	H	1-Al-Pip(4)
2056	H	F	SO_2CH_2COOH	3-Bu	H	1-Al-Pip(4)
2057	H	F	SO_2CH_2COOH	2-iBu	H	1-Al-Pip(4)
2058	H	F	SO_2CH_2COOH	3-iBu	H	1-Al-Pip(4)
2059	H	F	SO_2CH_2COOH	2-sBu	H	1-Al-Pip(4)
2060	H	F	SO_2CH_2COOH	3-sBu	H	1-Al-Pip(4)
2061	H	F	SO_2CH_2COOH	2-tBu	H	1-Al-Pip(4)
2062	H	F	SO_2CH_2COOH	3-tBu	H	1-Al-Pip(4)
2063	H	F	SO_2CH_2COOH	2-Pn	H	1-Al-Pip(4)
2064	H	F	SO_2CH_2COOH	3-Pn	H	1-Al-Pip(4)
2065	H	F	SO_2CH_2COOH	2-Hx	H	1-Al-Pip(4)

2066	H	F	SO_2CH_2COOH	3-Hx	H	1-AI-Pip(4)
2067	H	F	SO_2CH_2COOH	2-CF_3	H	1-AI-Pip(4)
2068	H	F	SO_2CH_2COOH	3-CF_3	H	1-AI-Pip(4)
2069	H	F	SO_2CH_2COOH	2-OMe	H	1-AI-Pip(4)
2070	H	F	SO_2CH_2COOH	3-OMe	H	1-AI-Pip(4)
2071	H	F	SO_2CH_2COOH	2-OEt	H	1-AI-Pip(4)
2072	H	F	SO_2CH_2COOH	3-OEt	H	1-AI-Pip(4)
2073	H	F	SO_2CH_2COOH	2-COOH	H	1-AI-Pip(4)
2074	H	F	SO_2CH_2COOH	3-COOH	H	1-AI-Pip(4)
2075	H	F	SO_2CH_2COOH	2-COOMe	H	1-AI-Pip(4)
2076	H	F	SO_2CH_2COOH	3-COOMe	H	1-AI-Pip(4)
2077	H	F	SO_2CH_2COOH	2-COOEt	H	1-AI-Pip(4)
2078	H	F	SO_2CH_2COOH	3-COOEt	H	1-AI-Pip(4)
2079	H	F	SO_2CH_2COOH	2-COOPr	H	1-AI-Pip(4)
2080	H	F	SO_2CH_2COOH	3-COOPr	H	1-AI-Pip(4)
2081	H	F	SO_2CH_2COOH	2-COOBu	H	1-AI-Pip(4)
2082	H	F	SO_2CH_2COOH	3-COOBu	H	1-AI-Pip(4)
2083	H	F	SO_2CH_2COOH	2-COOPn	H	1-AI-Pip(4)
2084	H	F	SO_2CH_2COOH	3-COOPn	H	1-AI-Pip(4)
2085	H	F	SO_2CH_2COOH	2-COOHx	H	1-AI-Pip(4)
2086	H	F	SO_2CH_2COOH	3-COOHx	H	1-AI-Pip(4)
2087	H	F	SO_2CH_2COOH	2-$CONH_2$	H	1-AI-Pip(4)
2088	H	F	SO_2CH_2COOH	3-$CONH_2$	H	1-AI-Pip(4)
2089	H	F	SO_2CH_2COOH	2-CONHMe	H	1-AI-Pip(4)
2090	H	F	SO_2CH_2COOH	3-CONHMe	H	1-AI-Pip(4)
2091	H	F	SO_2CH_2COOH	2-CONHEt	H	1-AI-Pip(4)
2092	H	F	SO_2CH_2COOH	3-CONHEt	H	1-AI-Pip(4)
2093	H	F	SO_2CH_2COOH	2-$CON(Me)_2$	H	1-AI-Pip(4)
2094	H	F	SO_2CH_2COOH	3-$CON(Me)_2$	H	1-AI-Pip(4)

2095	H	F	SO_2CH_2COOH	2-CON(Me)Et	H	1-AI-Pip(4)
2096	H	F	SO_2CH_2COOH	3-CON(Me)Et	H	1-AI-Pip(4)
2097	H	F	SO_2CH_2COOH	2-CON(Et)$_2$	H	1-AI-Pip(4)
2098	H	F	SO_2CH_2COOH	3-CON(Et)$_2$	H	1-AI-Pip(4)
2099	H	Me	SO_2CH_2COOH	H	H	1-AI-Pip(4)
2100	H	Me	SO_2CH_2COOH	2-F	H	1-AI-Pip(4)
2101	H	Me	SO_2CH_2COOH	3-F	H	1-AI-Pip(4)
2102	H	Me	SO_2CH_2COOH	2-Cl	H	1-AI-Pip(4)
2103	H	Me	SO_2CH_2COOH	3-Cl	H	1-AI-Pip(4)
2104	H	Me	SO_2CH_2COOH	2-Br	H	1-AI-Pip(4)
2105	H	Me	SO_2CH_2COOH	3-Br	H	1-AI-Pip(4)
2106	H	Me	SO_2CH_2COOH	2-I	H	1-AI-Pip(4)
2107	H	Me	SO_2CH_2COOH	3-I	H	1-AI-Pip(4)
2108	H	Me	SO_2CH_2COOH	2-Me	H	1-AI-Pip(4)
2109	H	Me	SO_2CH_2COOH	3-Me	H	1-AI-Pip(4)
2110	H	Me	SO_2CH_2COOH	2-Et	H	1-AI-Pip(4)
2111	H	Me	SO_2CH_2COOH	3-Et	H	1-AI-Pip(4)
2112	H	Me	SO_2CH_2COOH	2-Pr	H	1-AI-Pip(4)
2113	H	Me	SO_2CH_2COOH	3-Pr	H	1-AI-Pip(4)
2114	H	Me	SO_2CH_2COOH	2-Bu	H	1-AI-Pip(4)
2115	H	Me	SO_2CH_2COOH	3-Bu	H	1-AI-Pip(4)
2116	H	Me	SO_2CH_2COOH	2-Pn	H	1-AI-Pip(4)
2117	H	Me	SO_2CH_2COOH	3-Pn	H	1-AI-Pip(4)
2118	H	Me	SO_2CH_2COOH	2-Hx	H	1-AI-Pip(4)
2119	H	Me	SO_2CH_2COOH	3-Hx	H	1-AI-Pip(4)
2120	H	Me	SO_2CH_2COOH	2-CF$_3$	H	1-AI-Pip(4)
2121	H	Me	SO_2CH_2COOH	3-CF$_3$	H	1-AI-Pip(4)
2122	H	Me	SO_2CH_2COOH	2-OMe	H	1-AI-Pip(4)
2123	H	Me	SO_2CH_2COOH	3-OMe	H	1-AI-Pip(4)

2124	H	Me	SO_2CH_2COOH	2-OEt	H	1-AI-Pip(4)
2125	H	Me	SO_2CH_2COOH	3-OEt	H	1-AI-Pip(4)
2126	H	Me	SO_2CH_2COOH	2-COOH	H	1-AI-Pip(4)
2127	H	Me	SO_2CH_2COOH	3-COOH	H	1-AI-Pip(4)
2128	H	Me	SO_2CH_2COOH	2-COOMe	H	1-AI-Pip(4)
2129	H	Me	SO_2CH_2COOH	3-COOMe	H	1-AI-Pip(4)
2130	H	Me	SO_2CH_2COOH	2-COOEt	H	1-AI-Pip(4)
2131	H	Me	SO_2CH_2COOH	3-COOEt	H	1-AI-Pip(4)
2132	H	Me	SO_2CH_2COOH	2-COOPr	H	1-AI-Pip(4)
2133	H	Me	SO_2CH_2COOH	3-COOPr	H	1-AI-Pip(4)
2134	H	Me	SO_2CH_2COOH	2-COOBu	H	1-AI-Pip(4)
2135	H	Me	SO_2CH_2COOH	3-COOBu	H	1-AI-Pip(4)
2136	H	Me	SO_2CH_2COOH	2-COOPn	H	1-AI-Pip(4)
2137	H	Me	SO_2CH_2COOH	3-COOPn	H	1-AI-Pip(4)
2138	H	Me	SO_2CH_2COOH	2-COOHx	H	1-AI-Pip(4)
2139	H	Me	SO_2CH_2COOH	3-COOHx	H	1-AI-Pip(4)
2140	H	Me	SO_2CH_2COOH	2-$CONH_2$	H	1-AI-Pip(4)
2141	H	Me	SO_2CH_2COOH	3-$CONH_2$	H	1-AI-Pip(4)
2142	H	Me	SO_2CH_2COOH	2-CONHMe	H	1-AI-Pip(4)
2143	H	Me	SO_2CH_2COOH	3-CONHMe	H	1-AI-Pip(4)
2144	H	Me	SO_2CH_2COOH	2-CONHEt	H	1-AI-Pip(4)
2145	H	Me	SO_2CH_2COOH	3-CONHEt	H	1-AI-Pip(4)
2146	H	Me	SO_2CH_2COOH	2-$CON(Me)_2$	H	1-AI-Pip(4)
2147	H	Me	SO_2CH_2COOH	3-$CON(Me)_2$	H	1-AI-Pip(4)
2148	H	Me	SO_2CH_2COOH	2-CON(Me)Et	H	1-AI-Pip(4)
2149	H	Me	SO_2CH_2COOH	3-CON(Me)Et	H	1-AI-Pip(4)
2150	H	Me	SO_2CH_2COOH	2-$CON(Et)_2$	H	1-AI-Pip(4)
2151	H	Me	SO_2CH_2COOH	3-$CON(Et)_2$	H	1-AI-Pip(4)
2152	6-F	H	SO_2CH_2COOH	H	H	1-AI-Pip(4)

2153	6-F	H	SO_2CH_2COOH	2-F	H	1-Al-Pip(4)
2154	6-F	H	SO_2CH_2COOH	3-F	H	1-Al-Pip(4)
2155	6-F	H	SO_2CH_2COOH	2-Cl	H	1-Al-Pip(4)
2156	6-F	H	SO_2CH_2COOH	3-Cl	H	1-Al-Pip(4)
2157	6-F	H	SO_2CH_2COOH	2-Br	H	1-Al-Pip(4)
2158	6-F	H	SO_2CH_2COOH	3-Br	H	1-Al-Pip(4)
2159	6-F	H	SO_2CH_2COOH	2-I	H	1-Al-Pip(4)
2160	6-F	H	SO_2CH_2COOH	3-I	H	1-Al-Pip(4)
2161	6-F	H	SO_2CH_2COOH	2-Me	H	1-Al-Pip(4)
2162	6-F	H	SO_2CH_2COOH	3-Me	H	1-Al-Pip(4)
2163	6-F	H	SO_2CH_2COOH	2-Et	H	1-Al-Pip(4)
2164	6-F	H	SO_2CH_2COOH	3-Et	H	1-Al-Pip(4)
2165	6-F	H	SO_2CH_2COOH	2-Pr	H	1-Al-Pip(4)
2166	6-F	H	SO_2CH_2COOH	3-Pr	H	1-Al-Pip(4)
2167	6-F	H	SO_2CH_2COOH	2-Bu	H	1-Al-Pip(4)
2168	6-F	H	SO_2CH_2COOH	3-Bu	H	1-Al-Pip(4)
2169	6-F	H	SO_2CH_2COOH	2-Pn	H	1-Al-Pip(4)
2170	6-F	H	SO_2CH_2COOH	3-Pn	H	1-Al-Pip(4)
2171	6-F	H	SO_2CH_2COOH	2-Hx	H	1-Al-Pip(4)
2172	6-F	H	SO_2CH_2COOH	3-Hx	H	1-Al-Pip(4)
2173	6-F	H	SO_2CH_2COOH	2-CF_3	H	1-Al-Pip(4)
2174	6-F	H	SO_2CH_2COOH	3-CF_3	H	1-Al-Pip(4)
2175	6-F	H	SO_2CH_2COOH	2-OMe	H	1-Al-Pip(4)
2176	6-F	H	SO_2CH_2COOH	3-OMe	H	1-Al-Pip(4)
2177	6-F	H	SO_2CH_2COOH	2-OEt	H	1-Al-Pip(4)
2178	6-F	H	SO_2CH_2COOH	3-OEt	H	1-Al-Pip(4)
2179	6-F	H	SO_2CH_2COOH	2-COOH	H	1-Al-Pip(4)
2180	6-F	H	SO_2CH_2COOH	3-COOH	H	1-Al-Pip(4)
2181	6-F	H	SO_2CH_2COOH	2-COOMe	H	1-Al-Pip(4)

2182	6-F	H	SO_2CH_2COOH	3-COOMe	H	1-AI-Pip(4)
2183	6-F	H	SO_2CH_2COOH	2-COOEt	H	1-AI-Pip(4)
2184	6-F	H	SO_2CH_2COOH	3-COOEt	H	1-AI-Pip(4)
2185	6-F	H	SO_2CH_2COOH	2-COOPr	H	1-AI-Pip(4)
2186	6-F	H	SO_2CH_2COOH	3-COOPr	H	1-AI-Pip(4)
2187	6-F	H	SO_2CH_2COOH	2-COOBu	H	1-AI-Pip(4)
2188	6-F	H	SO_2CH_2COOH	3-COOBu	H	1-AI-Pip(4)
2189	6-F	H	SO_2CH_2COOH	2-COOPn	H	1-AI-Pip(4)
2190	6-F	H	SO_2CH_2COOH	3-COOPn	H	1-AI-Pip(4)
2191	6-F	H	SO_2CH_2COOH	2-COOHx	H	1-AI-Pip(4)
2192	6-F	H	SO_2CH_2COOH	3-COOHx	H	1-AI-Pip(4)
2193	6-F	H	SO_2CH_2COOH	2-$CONH_2$	H	1-AI-Pip(4)
2194	6-F	H	SO_2CH_2COOH	3-$CONH_2$	H	1-AI-Pip(4)
2195	6-F	H	SO_2CH_2COOH	2-CONHMe	H	1-AI-Pip(4)
2196	6-F	H	SO_2CH_2COOH	3-CONHMe	H	1-AI-Pip(4)
2197	6-F	H	SO_2CH_2COOH	2-CONHEt	H	1-AI-Pip(4)
2198	6-F	H	SO_2CH_2COOH	3-CONHEt	H	1-AI-Pip(4)
2199	6-F	H	SO_2CH_2COOH	2-$CON(Me)_2$	H	1-AI-Pip(4)
2200	6-F	H	SO_2CH_2COOH	3-$CON(Me)_2$	H	1-AI-Pip(4)
2201	6-F	H	SO_2CH_2COOH	2-CON(Me)Et	H	1-AI-Pip(4)
2202	6-F	H	SO_2CH_2COOH	3-CON(Me)Et	H	1-AI-Pip(4)
2203	6-F	H	SO_2CH_2COOH	2-$CON(Et)_2$	H	1-AI-Pip(4)
2204	6-F	H	SO_2CH_2COOH	3-$CON(Et)_2$	H	1-AI-Pip(4)
2205	2-Me	H	SO_2CH_2COOH	H	H	1-AI-Pip(4)
2206	3-Me	H	SO_2CH_2COOH	H	H	1-AI-Pip(4)
2207	4-Me	H	SO_2CH_2COOH	H	H	1-AI-Pip(4)
2208	5-Me	H	SO_2CH_2COOH	H	H	1-AI-Pip(4)
2209	5-Me	H	SO_2CH_2COOH	2-F	H	1-AI-Pip(4)
2210	5-Me	H	SO_2CH_2COOH	3-F	H	1-AI-Pip(4)

2211	5-Me	H	SO_2CH_2COOH	2-Cl	H	1-AI-Pip(4)
2212	5-Me	H	SO_2CH_2COOH	3-Cl	H	1-AI-Pip(4)
2213	5-Me	H	SO_2CH_2COOH	2-Br	H	1-AI-Pip(4)
2214	5-Me	H	SO_2CH_2COOH	3-Br	H	1-AI-Pip(4)
2215	5-Me	H	SO_2CH_2COOH	2-I	H	1-AI-Pip(4)
2216	5-Me	H	SO_2CH_2COOH	3-I	H	1-AI-Pip(4)
2217	5-Me	H	SO_2CH_2COOH	2-Me	H	1-AI-Pip(4)
2218	5-Me	H	SO_2CH_2COOH	3-Me	H	1-AI-Pip(4)
2219	5-Me	H	SO_2CH_2COOH	2-Et	H	1-AI-Pip(4)
2220	5-Me	H	SO_2CH_2COOH	3-Et	H	1-AI-Pip(4)
2221	5-Me	H	SO_2CH_2COOH	2-Pr	H	1-AI-Pip(4)
2222	5-Me	H	SO_2CH_2COOH	3-Pr	H	1-AI-Pip(4)
2223	5-Me	H	SO_2CH_2COOH	2-Bu	H	1-AI-Pip(4)
2224	5-Me	H	SO_2CH_2COOH	3-Bu	H	1-AI-Pip(4)
2225	5-Me	H	SO_2CH_2COOH	2-Pn	H	1-AI-Pip(4)
2226	5-Me	H	SO_2CH_2COOH	3-Pn	H	1-AI-Pip(4)
2227	5-Me	H	SO_2CH_2COOH	2-Hx	H	1-AI-Pip(4)
2228	5-Me	H	SO_2CH_2COOH	3-Hx	H	1-AI-Pip(4)
2229	5-Me	H	SO_2CH_2COOH	2-CF_3	H	1-AI-Pip(4)
2230	5-Me	H	SO_2CH_2COOH	3-CF_3	H	1-AI-Pip(4)
2231	5-Me	H	SO_2CH_2COOH	2-OMe	H	1-AI-Pip(4)
2232	5-Me	H	SO_2CH_2COOH	3-OMe	H	1-AI-Pip(4)
2233	5-Me	H	SO_2CH_2COOH	2-OEt	H	1-AI-Pip(4)
2234	5-Me	H	SO_2CH_2COOH	3-OEt	H	1-AI-Pip(4)
2235	5-Me	H	SO_2CH_2COOH	2-COOH	H	1-AI-Pip(4)
2236	5-Me	H	SO_2CH_2COOH	3-COOH	H	1-AI-Pip(4)
2237	5-Me	H	SO_2CH_2COOH	2-COOMe	H	1-AI-Pip(4)
2238	5-Me	H	SO_2CH_2COOH	3-COOMe	H	1-AI-Pip(4)
2239	5-Me	H	SO_2CH_2COOH	2-COOEt	H	1-AI-Pip(4)

2240	5-Me	H	SO_2CH_2COOH	3-COOEt	H	1-AI-Pip(4)
2241	5-Me	H	SO_2CH_2COOH	2-COOPr	H	1-AI-Pip(4)
2242	5-Me	H	SO_2CH_2COOH	3-COOPr	H	1-AI-Pip(4)
2243	5-Me	H	SO_2CH_2COOH	2-COOBu	H	1-AI-Pip(4)
2244	5-Me	H	SO_2CH_2COOH	3-COOBu	H	1-AI-Pip(4)
2245	5-Me	H	SO_2CH_2COOH	2-COOPn	H	1-AI-Pip(4)
2246	5-Me	H	SO_2CH_2COOH	3-COOPn	H	1-AI-Pip(4)
2247	5-Me	H	SO_2CH_2COOH	2-COOHx	H	1-AI-Pip(4)
2248	5-Me	H	SO_2CH_2COOH	3-COOHx	H	1-AI-Pip(4)
2249	5-Me	H	SO_2CH_2COOH	2-CONH$_2$	H	1-AI-Pip(4)
2250	5-Me	H	SO_2CH_2COOH	3-CONH$_2$	H	1-AI-Pip(4)
2251	5-Me	H	SO_2CH_2COOH	2-CONHMe	H	1-AI-Pip(4)
2252	5-Me	H	SO_2CH_2COOH	3-CONHMe	H	1-AI-Pip(4)
2253	5-Me	H	SO_2CH_2COOH	2-CONHEt	H	1-AI-Pip(4)
2254	5-Me	H	SO_2CH_2COOH	3-CONHEt	H	1-AI-Pip(4)
2255	5-Me	H	SO_2CH_2COOH	2-CON(Me)$_2$	H	1-AI-Pip(4)
2256	5-Me	H	SO_2CH_2COOH	3-CON(Me)$_2$	H	1-AI-Pip(4)
2257	5-Me	H	SO_2CH_2COOH	2-CON(Me)Et	H	1-AI-Pip(4)
2258	5-Me	H	SO_2CH_2COOH	3-CON(Me)Et	H	1-AI-Pip(4)
2259	5-Me	H	SO_2CH_2COOH	2-CON(Et)$_2$	H	1-AI-Pip(4)
2260	5-Me	H	SO_2CH_2COOH	3-CON(Et)$_2$	H	1-AI-Pip(4)
2261	6-Me	H	SO_2CH_2COOH	H	H	1-AI-Pip(4)
2262	6-OH	H	SO_2CH_2COOH	H	H	1-AI-Pip(4)
2263	6-OH	H	SO_2CH_2COOH	2-F	H	1-AI-Pip(4)
2264	6-OH	H	SO_2CH_2COOH	3-F	H	1-AI-Pip(4)
2265	6-OH	H	SO_2CH_2COOH	2-Cl	H	1-AI-Pip(4)
2266	6-OH	H	SO_2CH_2COOH	3-Cl	H	1-AI-Pip(4)
2267	6-OH	H	SO_2CH_2COOH	2-Br	H	1-AI-Pip(4)
2268	6-OH	H	SO_2CH_2COOH	3-Br	H	1-AI-Pip(4)

2269	6-OH	H	SO_2CH_2COOH	2-I	H	1-AI-Pip(4)
2270	6-OH	H	SO_2CH_2COOH	3-I	H	1-AI-Pip(4)
2271	6-OH	H	SO_2CH_2COOH	2-Me	H	1-AI-Pip(4)
2272	6-OH	H	SO_2CH_2COOH	3-Me	H	1-AI-Pip(4)
2273	6-OH	H	SO_2CH_2COOH	2-Et	H	1-AI-Pip(4)
2274	6-OH	H	SO_2CH_2COOH	3-Et	H	1-AI-Pip(4)
2275	6-OH	H	SO_2CH_2COOH	2-Pr	H	1-AI-Pip(4)
2276	6-OH	H	SO_2CH_2COOH	3-Pr	H	1-AI-Pip(4)
2277	6-OH	H	SO_2CH_2COOH	2-Bu	H	1-AI-Pip(4)
2278	6-OH	H	SO_2CH_2COOH	3-Bu	H	1-AI-Pip(4)
2279	6-OH	H	SO_2CH_2COOH	2-Pn	H	1-AI-Pip(4)
2280	6-OH	H	SO_2CH_2COOH	3-Pn	H	1-AI-Pip(4)
2281	6-OH	H	SO_2CH_2COOH	2-Hx	H	1-AI-Pip(4)
2282	6-OH	H	SO_2CH_2COOH	3-Hx	H	1-AI-Pip(4)
2283	6-OH	H	SO_2CH_2COOH	2-CF_3	H	1-AI-Pip(4)
2284	6-OH	H	SO_2CH_2COOH	3-CF_3	H	1-AI-Pip(4)
2285	6-OH	H	SO_2CH_2COOH	2-OMe	H	1-AI-Pip(4)
2286	6-OH	H	SO_2CH_2COOH	3-OMe	H	1-AI-Pip(4)
2287	6-OH	H	SO_2CH_2COOH	2-OEt	H	1-AI-Pip(4)
2288	6-OH	H	SO_2CH_2COOH	3-OEt	H	1-AI-Pip(4)
2289	6-OH	H	SO_2CH_2COOH	2-COOH	H	1-AI-Pip(4)
2290	6-OH	H	SO_2CH_2COOH	3-COOH	H	1-AI-Pip(4)
2291	6-OH	H	SO_2CH_2COOH	2-COOMe	H	1-AI-Pip(4)
2292	6-OH	H	SO_2CH_2COOH	3-COOMe	H	1-AI-Pip(4)
2293	6-OH	H	SO_2CH_2COOH	2-COOEt	H	1-AI-Pip(4)
2294	6-OH	H	SO_2CH_2COOH	3-COOEt	H	1-AI-Pip(4)
2295	6-OH	H	SO_2CH_2COOH	2-COOPr	H	1-AI-Pip(4)
2296	6-OH	H	SO_2CH_2COOH	3-COOPr	H	1-AI-Pip(4)
2297	6-OH	H	SO_2CH_2COOH	2-COOBu	H	1-AI-Pip(4)

2298	6-OH	H	SO_2CH_2COOH	3-COOBu	H	1-AI-Pip(4)
2299	6-OH	H	SO_2CH_2COOH	2-COOPn	H	1-AI-Pip(4)
2300	6-OH	H	SO_2CH_2COOH	3-COOPn	H	1-AI-Pip(4)
2301	6-OH	H	SO_2CH_2COOH	2-COOHx	H	1-AI-Pip(4)
2302	6-OH	H	SO_2CH_2COOH	3-COOHx	H	1-AI-Pip(4)
2303	6-OH	H	SO_2CH_2COOH	2-$CONH_2$	H	1-AI-Pip(4)
2304	6-OH	H	SO_2CH_2COOH	3-$CONH_2$	H	1-AI-Pip(4)
2305	6-OH	H	SO_2CH_2COOH	2-CONHMe	H	1-AI-Pip(4)
2306	6-OH	H	SO_2CH_2COOH	3-CONHMe	H	1-AI-Pip(4)
2307	6-OH	H	SO_2CH_2COOH	2-CONHEt	H	1-AI-Pip(4)
2308	6-OH	H	SO_2CH_2COOH	3-CONHEt	H	1-AI-Pip(4)
2309	6-OH	H	SO_2CH_2COOH	2-$CON(Me)_2$	H	1-AI-Pip(4)
2310	6-OH	H	SO_2CH_2COOH	3-$CON(Me)_2$	H	1-AI-Pip(4)
2311	6-OH	H	SO_2CH_2COOH	2-CON(Me)Et	H	1-AI-Pip(4)
2312	6-OH	H	SO_2CH_2COOH	3-CON(Me)Et	H	1-AI-Pip(4)
2313	6-OH	H	SO_2CH_2COOH	2-$CON(Et)_2$	H	1-AI-Pip(4)
2314	6-OH	H	SO_2CH_2COOH	3-$CON(Et)_2$	H	1-AI-Pip(4)
2315	6-OH	H	SO_2CH_2COOH	2-F	3-F	1-AI-Pip(4)
2316	6-OH	H	SO_2CH_2COOH	2-F	5-F	1-AI-Pip(4)
2317	6-OH	H	SO_2CH_2COOH	2-F	6-F	1-AI-Pip(4)
2318	6-OH	H	SO_2CH_2COOH	3-F	5-F	1-AI-Pip(4)
2319	6-OH	H	SO_2CH_2COOH	2-Cl	3-Cl	1-AI-Pip(4)
2320	6-OH	H	SO_2CH_2COOH	2-Cl	5-Cl	1-AI-Pip(4)
2321	6-OH	H	SO_2CH_2COOH	2-Cl	6-Cl	1-AI-Pip(4)
2322	6-OH	H	SO_2CH_2COOH	3-Cl	5-Cl	1-AI-Pip(4)
2323	6-OH	H	SO_2CH_2COOH	2-Me	3-Me	1-AI-Pip(4)
2324	6-OH	H	SO_2CH_2COOH	2-Me	5-Me	1-AI-Pip(4)
2325	6-OH	H	SO_2CH_2COOH	2-Me	6-Me	1-AI-Pip(4)
2326	6-OH	H	SO_2CH_2COOH	3-Me	5-Me	1-AI-Pip(4)

2327	6-OH	H	SO_2CH_2COOH	2-Cl	5-CONH$_2$	1-AI-Pip(4)
2328	6-OH	H	SO_2CH_2COOH	3-Cl	5-CONH$_2$	1-AI-Pip(4)
2329	6-OH	H	SO_2CH_2COOH	3-Cl	5-CONHMe	1-AI-Pip(4)
2330	6-OH	H	SO_2CH_2COOH	3-Cl	5-CONHEt	1-AI-Pip(4)
2331	6-OH	H	SO_2CH_2COOH	3-Cl	5-CONHPr	1-AI-Pip(4)
2332	6-OH	H	SO_2CH_2COOH	3-Cl	5-CONHBu	1-AI-Pip(4)
2333	6-OH	H	SO_2CH_2COOH	3-Cl	5-CONHPn	1-AI-Pip(4)
2334	6-OH	H	SO_2CH_2COOH	3-Cl	5-CONHHx	1-AI-Pip(4)
2335	6-OH	H	SO_2CH_2COOH	2-Me	5-CONH$_2$	1-AI-Pip(4)
2336	6-OH	H	SO_2CH_2COOH	2-Me	5-CONHMe	1-AI-Pip(4)
2337	6-OH	H	SO_2CH_2COOH	2-Me	5-CONHEt	1-AI-Pip(4)
2338	6-OH	H	SO_2CH_2COOH	2-Me	5-CONHPr	1-AI-Pip(4)
2339	6-OH	H	SO_2CH_2COOH	2-Me	5-CONHBu	1-AI-Pip(4)
2340	6-OH	H	SO_2CH_2COOH	2-Me	5-CONHPn	1-AI-Pip(4)
2341	6-OH	H	SO_2CH_2COOH	2-Me	5-CONHHx	1-AI-Pip(4)
2342	6-OH	H	SO_2CH_2COOH	3-Me	5-CONH$_2$	1-AI-Pip(4)
2343	6-OH	H	SO_2CH_2COOH	3-Me	5-CONHMe	1-AI-Pip(4)
2344	6-OH	H	SO_2CH_2COOH	3-Me	5-CONHEt	1-AI-Pip(4)
2345	6-OH	H	SO_2CH_2COOH	3-Me	5-CONHPr	1-AI-Pip(4)
2346	6-OH	H	SO_2CH_2COOH	3-Me	5-CONHBu	1-AI-Pip(4)
2347	6-OH	H	SO_2CH_2COOH	3-Me	5-CONHPn	1-AI-Pip(4)
2348	6-OH	H	SO_2CH_2COOH	3-Me	5-CONHHx	1-AI-Pip(4)
2349	6-OH	H	SO_2CH_2COOH	2-CONH$_2$	6-CONH$_2$	1-AI-Pip(4)
2350	6-OH	H	SO_2CH_2COOH	3-CONH$_2$	5-CONH$_2$	1-AI-Pip(4)
2351	6-OH	H	SO_2CH_2COOH	3-CONHMe	5-CONHMe	1-AI-Pip(4)
2352	6-OH	H	SO_2CH_2COOH	3-CONHEt	5-CONHEt	1-AI-Pip(4)
2353	H	H	$SO_2(CH_2)_2COOH$	H	H	1-AI-Pip(4)
2354	H	H	$SO_2(CH_2)_3COOH$	H	H	1-AI-Pip(4)
2355	H	H	$SO_2(CH_2)_4COOH$	H	H	1-AI-Pip(4)

2356	H	H	$SO_2(CH_2)_5COOH$	H	H	1-AI-Pip(4)
2357	H	H	$SO_2(CH_2)_6COOH$	H	H	1-AI-Pip(4)
2358	H	H	SO_2CH_2COOMe	2-F	H	1-AI-Pip(4)
2359	H	H	SO_2CH_2COOMe	3-F	H	1-AI-Pip(4)
2360	H	H	SO_2CH_2COOMe	2-Cl	H	1-AI-Pip(4)
2361	H	H	SO_2CH_2COOMe	3-Cl	H	1-AI-Pip(4)
2362	H	H	SO_2CH_2COOMe	2-Br	H	1-AI-Pip(4)
2363	H	H	SO_2CH_2COOMe	3-Br	H	1-AI-Pip(4)
2364	H	H	SO_2CH_2COOMe	2-I	H	1-AI-Pip(4)
2365	H	H	SO_2CH_2COOMe	3-I	H	1-AI-Pip(4)
2366	H	H	SO_2CH_2COOMe	2-Me	H	1-AI-Pip(4)
2367	H	H	SO_2CH_2COOMe	3-Me	H	1-AI-Pip(4)
2368	H	H	SO_2CH_2COOMe	2-Et	H	1-AI-Pip(4)
2369	H	H	SO_2CH_2COOMe	3-Et	H	1-AI-Pip(4)
2370	H	H	SO_2CH_2COOMe	2-Pr	H	1-AI-Pip(4)
2371	H	H	SO_2CH_2COOMe	3-Pr	H	1-AI-Pip(4)
2372	H	H	SO_2CH_2COOMe	2-iPr	H	1-AI-Pip(4)
2373	H	H	SO_2CH_2COOMe	3-iPr	H	1-AI-Pip(4)
2374	H	H	SO_2CH_2COOMe	2-Bu	H	1-AI-Pip(4)
2375	H	H	SO_2CH_2COOMe	3-Bu	H	1-AI-Pip(4)
2376	H	H	SO_2CH_2COOMe	2-iBu	H	1-AI-Pip(4)
2377	H	H	SO_2CH_2COOMe	3-iBu	H	1-AI-Pip(4)
2378	H	H	SO_2CH_2COOMe	2-sBu	H	1-AI-Pip(4)
2379	H	H	SO_2CH_2COOMe	3-sBu	H	1-AI-Pip(4)
2380	H	H	SO_2CH_2COOMe	2-tBu	H	1-AI-Pip(4)
2381	H	H	SO_2CH_2COOMe	3-tBu	H	1-AI-Pip(4)
2382	H	H	SO_2CH_2COOMe	2-Pn	H	1-AI-Pip(4)
2383	H	H	SO_2CH_2COOMe	3-Pn	H	1-AI-Pip(4)
2384	H	H	SO_2CH_2COOMe	2-Hx	H	1-AI-Pip(4)

2385	H	H	SO_2CH_2COOMe	3-Hx	H	1-Al-Pip(4)
2386	H	H	SO_2CH_2COOMe	2-CF_3	H	1-Al-Pip(4)
2387	H	H	SO_2CH_2COOMe	3-CF_3	H	1-Al-Pip(4)
2388	H	H	SO_2CH_2COOMe	2-OMe	H	1-Al-Pip(4)
2389	H	H	SO_2CH_2COOMe	3-OMe	H	1-Al-Pip(4)
2390	H	H	SO_2CH_2COOMe	2-OEt	H	1-Al-Pip(4)
2391	H	H	SO_2CH_2COOMe	3-OEt	H	1-Al-Pip(4)
2392	H	H	SO_2CH_2COOMe	2-COOH	H	1-Al-Pip(4)
2393	H	H	SO_2CH_2COOMe	3-COOH	H	1-Al-Pip(4)
2394	H	H	SO_2CH_2COOMe	2-COOMe	H	1-Al-Pip(4)
2395	H	H	SO_2CH_2COOMe	3-COOMe	H	1-Al-Pip(4)
2396	H	H	SO_2CH_2COOMe	2-COOEt	H	1-Al-Pip(4)
2397	H	H	SO_2CH_2COOMe	3-COOEt	H	1-Al-Pip(4)
2398	H	H	SO_2CH_2COOMe	2-COOPr	H	1-Al-Pip(4)
2399	H	H	SO_2CH_2COOMe	3-COOPr	H	1-Al-Pip(4)
2400	H	H	SO_2CH_2COOMe	2-COOBu	H	1-Al-Pip(4)
2401	H	H	SO_2CH_2COOMe	3-COOBu	H	1-Al-Pip(4)
2402	H	H	SO_2CH_2COOMe	2-COOPn	H	1-Al-Pip(4)
2403	H	H	SO_2CH_2COOMe	3-COOPn	H	1-Al-Pip(4)
2404	H	H	SO_2CH_2COOMe	2-COOHx	H	1-Al-Pip(4)
2405	H	H	SO_2CH_2COOMe	3-COOHx	H	1-Al-Pip(4)
2406	H	H	SO_2CH_2COOMe	2-$CONH_2$	H	1-Al-Pip(4)
2407	H	H	SO_2CH_2COOMe	3-$CONH_2$	H	1-Al-Pip(4)
2408	H	H	SO_2CH_2COOMe	2-CONHMe	H	1-Al-Pip(4)
2409	H	H	SO_2CH_2COOMe	3-CONHMe	H	1-Al-Pip(4)
2410	H	H	SO_2CH_2COOMe	2-CONHEt	H	1-Al-Pip(4)
2411	H	H	SO_2CH_2COOMe	3-CONHEt	H	1-Al-Pip(4)
2412	H	H	SO_2CH_2COOMe	2-$CON(Me)_2$	H	1-Al-Pip(4)
2413	H	H	SO_2CH_2COOMe	3-$CON(Me)_2$	H	1-Al-Pip(4)

2414	H	H	SO_2CH_2COOMe	2-CON(Me)Et	H	1-AI-Pip(4)
2415	H	H	SO_2CH_2COOMe	3-CON(Me)Et	H	1-AI-Pip(4)
2416	H	H	SO_2CH_2COOMe	2-CON$(Et)_2$	H	1-AI-Pip(4)
2417	H	H	SO_2CH_2COOMe	3-CON$(Et)_2$	H	1-AI-Pip(4)
2418	H	H	SO_2CH_2COOMe	2-F	3-F	1-AI-Pip(4)
2419	H	H	SO_2CH_2COOMe	2-F	5-F	1-AI-Pip(4)
2420	H	H	SO_2CH_2COOMe	2-F	6-F	1-AI-Pip(4)
2421	H	H	SO_2CH_2COOMe	3-F	5-F	1-AI-Pip(4)
2422	H	H	SO_2CH_2COOMe	2-Cl	3-Cl	1-AI-Pip(4)
2423	H	H	SO_2CH_2COOMe	2-Cl	5-Cl	1-AI-Pip(4)
2424	H	H	SO_2CH_2COOMe	2-Cl	6-Cl	1-AI-Pip(4)
2425	H	H	SO_2CH_2COOMe	3-Cl	5-Cl	1-AI-Pip(4)
2426	H	H	SO_2CH_2COOMe	2-Me	3-Me	1-AI-Pip(4)
2427	H	H	SO_2CH_2COOMe	2-Me	5-Me	1-AI-Pip(4)
2428	H	H	SO_2CH_2COOMe	2-Me	6-Me	1-AI-Pip(4)
2429	H	H	SO_2CH_2COOMe	3-Me	5-Me	1-AI-Pip(4)
2430	H	H	SO_2CH_2COOMe	2-Cl	5-$CONH_2$	1-AI-Pip(4)
2431	H	H	SO_2CH_2COOMe	3-Cl	5-$CONH_2$	1-AI-Pip(4)
2432	H	H	SO_2CH_2COOMe	3-Cl	5-CONHMe	1-AI-Pip(4)
2433	H	H	SO_2CH_2COOMe	3-Cl	5-CONHEt	1-AI-Pip(4)
2434	H	H	SO_2CH_2COOMe	3-Cl	5-CONHPr	1-AI-Pip(4)
2435	H	H	SO_2CH_2COOMe	3-Cl	5-CONHBu	1-AI-Pip(4)
2436	H	H	SO_2CH_2COOMe	3-Cl	5-CONHPn	1-AI-Pip(4)
2437	H	H	SO_2CH_2COOMe	3-Cl	5-CONHHx	1-AI-Pip(4)
2438	H	H	SO_2CH_2COOMe	2-Me	5-$CONH_2$	1-AI-Pip(4)
2439	H	H	SO_2CH_2COOMe	2-Me	5-CONHMe	1-AI-Pip(4)
2440	H	H	SO_2CH_2COOMe	2-Me	5-CONHEt	1-AI-Pip(4)
2441	H	H	SO_2CH_2COOMe	2-Me	5-CONHPr	1-AI-Pip(4)
2442	H	H	SO_2CH_2COOMe	2-Me	5-CONHBu	1-AI-Pip(4)

2443	H	H	SO_2CH_2COOMe	2-Me	5-CONHPn	1-Al-Pip(4)
2444	H	H	SO_2CH_2COOMe	2-Me	5-CONHHx	1-Al-Pip(4)
2445	H	H	SO_2CH_2COOMe	3-Me	5-$CONH_2$	1-Al-Pip(4)
2446	H	H	SO_2CH_2COOMe	3-Me	5-CONHMe	1-Al-Pip(4)
2447	H	H	SO_2CH_2COOMe	3-Me	5-CONHEt	1-Al-Pip(4)
2448	H	H	SO_2CH_2COOMe	3-Me	5-CONHPr	1-Al-Pip(4)
2449	H	H	SO_2CH_2COOMe	3-Me	5-CONHBu	1-Al-Pip(4)
2450	H	H	SO_2CH_2COOMe	3-Me	5-CONHPn	1-Al-Pip(4)
2451	H	H	SO_2CH_2COOMe	3-Me	5-CONHHx	1-Al-Pip(4)
2452	H	H	SO_2CH_2COOMe	2-$CONH_2$	6-$CONH_2$	1-Al-Pip(4)
2453	H	H	SO_2CH_2COOMe	3-$CONH_2$	5-$CONH_2$	1-Al-Pip(4)
2454	H	H	SO_2CH_2COOMe	3-CONHMe	5-CONHMe	1-Al-Pip(4)
2455	H	H	SO_2CH_2COOMe	3-CONHEt	5-CONHEt	1-Al-Pip(4)
2456	6-OH	H	SO_2CH_2COOMe	2-F	H	1-Al-Pip(4)
2457	6-OH	H	SO_2CH_2COOMe	3-F	H	1-Al-Pip(4)
2458	6-OH	H	SO_2CH_2COOMe	2-Cl	H	1-Al-Pip(4)
2459	6-OH	H	SO_2CH_2COOMe	3-Cl	H	1-Al-Pip(4)
2460	6-OH	H	SO_2CH_2COOMe	2-Br	H	1-Al-Pip(4)
2461	6-OH	H	SO_2CH_2COOMe	3-Br	H	1-Al-Pip(4)
2462	6-OH	H	SO_2CH_2COOMe	2-I	H	1-Al-Pip(4)
2463	6-OH	H	SO_2CH_2COOMe	3-I	H	1-Al-Pip(4)
2464	6-OH	H	SO_2CH_2COOMe	2-Me	H	1-Al-Pip(4)
2465	6-OH	H	SO_2CH_2COOMe	3-Me	H	1-Al-Pip(4)
2466	6-OH	H	SO_2CH_2COOMe	2-Et	H	1-Al-Pip(4)
2467	6-OH	H	SO_2CH_2COOMe	3-Et	H	1-Al-Pip(4)
2468	6-OH	H	SO_2CH_2COOMe	2-Pr	H	1-Al-Pip(4)
2469	6-OH	H	SO_2CH_2COOMe	3-Pr	H	1-Al-Pip(4)
2470	6-OH	H	SO_2CH_2COOMe	2-iPr	H	1-Al-Pip(4)
2471	6-OH	H	SO_2CH_2COOMe	3-iPr	H	1-Al-Pip(4)

2472	6-OH	H	SO_2CH_2COOMe	2-Bu	H	1-AI-Pip(4)
2473	6-OH	H	SO_2CH_2COOMe	3-Bu	H	1-AI-Pip(4)
2474	6-OH	H	SO_2CH_2COOMe	2-iBu	H	1-AI-Pip(4)
2475	6-OH	H	SO_2CH_2COOMe	3-iBu	H	1-AI-Pip(4)
2476	6-OH	H	SO_2CH_2COOMe	2-sBu	H	1-AI-Pip(4)
2477	6-OH	H	SO_2CH_2COOMe	3-sBu	H	1-AI-Pip(4)
2478	6-OH	H	SO_2CH_2COOMe	2-tBu	H	1-AI-Pip(4)
2479	6-OH	H	SO_2CH_2COOMe	3-tBu	H	1-AI-Pip(4)
2480	6-OH	H	SO_2CH_2COOMe	2-Pn	H	1-AI-Pip(4)
2481	6-OH	H	SO_2CH_2COOMe	3-Pn	H	1-AI-Pip(4)
2482	6-OH	H	SO_2CH_2COOMe	2-Hx	H	1-AI-Pip(4)
2483	6-OH	H	SO_2CH_2COOMe	3-Hx	H	1-AI-Pip(4)
2484	6-OH	H	SO_2CH_2COOMe	2-CF_3	H	1-AI-Pip(4)
2485	6-OH	H	SO_2CH_2COOMe	3-CF_3	H	1-AI-Pip(4)
2486	6-OH	H	SO_2CH_2COOMe	2-OMe	H	1-AI-Pip(4)
2487	6-OH	H	SO_2CH_2COOMe	3-OMe	H	1-AI-Pip(4)
2488	6-OH	H	SO_2CH_2COOMe	2-OEt	H	1-AI-Pip(4)
2489	6-OH	H	SO_2CH_2COOMe	3-OEt	H	1-AI-Pip(4)
2490	6-OH	H	SO_2CH_2COOMe	2-COOH	H	1-AI-Pip(4)
2491	6-OH	H	SO_2CH_2COOMe	3-COOH	H	1-AI-Pip(4)
2492	6-OH	H	SO_2CH_2COOMe	2-COOMe	H	1-AI-Pip(4)
2493	6-OH	H	SO_2CH_2COOMe	3-COOMe	H	1-AI-Pip(4)
2494	6-OH	H	SO_2CH_2COOMe	2-COOEt	H	1-AI-Pip(4)
2495	6-OH	H	SO_2CH_2COOMe	3-COOEt	H	1-AI-Pip(4)
2496	6-OH	H	SO_2CH_2COOMe	2-COOPr	H	1-AI-Pip(4)
2497	6-OH	H	SO_2CH_2COOMe	3-COOPr	H	1-AI-Pip(4)
2498	6-OH	H	SO_2CH_2COOMe	2-COOBu	H	1-AI-Pip(4)
2499	6-OH	H	SO_2CH_2COOMe	3-COOBu	H	1-AI-Pip(4)
2500	6-OH	H	SO_2CH_2COOMe	2-COOPn	H	1-AI-Pip(4)

2501	6-OH	H	SO_2CH_2COOMe	3-COOPn	H	1-AI-Pip(4)
2502	6-OH	H	SO_2CH_2COOMe	2-COOHx	H	1-AI-Pip(4)
2503	6-OH	H	SO_2CH_2COOMe	3-COOHx	H	1-AI-Pip(4)
2504	6-OH	H	SO_2CH_2COOMe	2-$CONH_2$	H	1-AI-Pip(4)
2505	6-OH	H	SO_2CH_2COOMe	3-$CONH_2$	H	1-AI-Pip(4)
2506	6-OH	H	SO_2CH_2COOMe	2-CONHMe	H	1-AI-Pip(4)
2507	6-OH	H	SO_2CH_2COOMe	3-CONHMe	H	1-AI-Pip(4)
2508	6-OH	H	SO_2CH_2COOMe	2-CONHEt	H	1-AI-Pip(4)
2509	6-OH	H	SO_2CH_2COOMe	3-CONHEt	H	1-AI-Pip(4)
2510	6-OH	H	SO_2CH_2COOMe	2-$CON(Me)_2$	H	1-AI-Pip(4)
2511	6-OH	H	SO_2CH_2COOMe	3-$CON(Me)_2$	H	1-AI-Pip(4)
2512	6-OH	H	SO_2CH_2COOMe	2-CON(Me)Et	H	1-AI-Pip(4)
2513	6-OH	H	SO_2CH_2COOMe	3-CON(Me)Et	H	1-AI-Pip(4)
2514	6-OH	H	SO_2CH_2COOMe	2-$CON(Et)_2$	H	1-AI-Pip(4)
2515	6-OH	H	SO_2CH_2COOMe	3-$CON(Et)_2$	H	1-AI-Pip(4)
2516	6-OH	H	SO_2CH_2COOMe	2-F	3-F	1-AI-Pip(4)
2517	6-OH	H	SO_2CH_2COOMe	2-F	5-F	1-AI-Pip(4)
2518	6-OH	H	SO_2CH_2COOMe	2-F	6-F	1-AI-Pip(4)
2519	6-OH	H	SO_2CH_2COOMe	3-F	5-F	1-AI-Pip(4)
2520	6-OH	H	SO_2CH_2COOMe	2-Cl	3-Cl	1-AI-Pip(4)
2521	6-OH	H	SO_2CH_2COOMe	2-Cl	5-Cl	1-AI-Pip(4)
2522	6-OH	H	SO_2CH_2COOMe	2-Cl	6-Cl	1-AI-Pip(4)
2523	6-OH	H	SO_2CH_2COOMe	3-Cl	5-Cl	1-AI-Pip(4)
2524	6-OH	H	SO_2CH_2COOMe	2-Me	3-Me	1-AI-Pip(4)
2525	6-OH	H	SO_2CH_2COOMe	2-Me	5-Me	1-AI-Pip(4)
2526	6-OH	H	SO_2CH_2COOMe	2-Me	6-Me	1-AI-Pip(4)
2527	6-OH	H	SO_2CH_2COOMe	3-Me	5-Me	1-AI-Pip(4)
2528	6-OH	H	SO_2CH_2COOMe	2-Cl	5-$CONH_2$	1-AI-Pip(4)
2529	6-OH	H	SO_2CH_2COOMe	3-Cl	5-$CONH_2$	1-AI-Pip(4)

2530	6-OH	H	SO_2CH_2COOMe	3-Cl	5-CONHMe	1-AI-Pip(4)
2531	6-OH	H	SO_2CH_2COOMe	3-Cl	5-CONHEt	1-AI-Pip(4)
2532	6-OH	H	SO_2CH_2COOMe	3-Cl	5-CONHPr	1-AI-Pip(4)
2533	6-OH	H	SO_2CH_2COOMe	3-Cl	5-CONHBu	1-AI-Pip(4)
2534	6-OH	H	SO_2CH_2COOMe	3-Cl	5-CONHPn	1-AI-Pip(4)
2535	6-OH	H	SO_2CH_2COOMe	3-Cl	5-CONHHx	1-AI-Pip(4)
2536	6-OH	H	SO_2CH_2COOMe	2-Me	5-$CONH_2$	1-AI-Pip(4)
2537	6-OH	H	SO_2CH_2COOMe	2-Me	5-CONHMe	1-AI-Pip(4)
2538	6-OH	H	SO_2CH_2COOMe	2-Me	5-CONHEt	1-AI-Pip(4)
2539	6-OH	H	SO_2CH_2COOMe	2-Me	5-CONHPr	1-AI-Pip(4)
2540	6-OH	H	SO_2CH_2COOMe	2-Me	5-CONHBu	1-AI-Pip(4)
2541	6-OH	H	SO_2CH_2COOMe	2-Me	5-CONHPn	1-AI-Pip(4)
2542	6-OH	H	SO_2CH_2COOMe	2-Me	5-CONHHx	1-AI-Pip(4)
2543	6-OH	H	SO_2CH_2COOMe	3-Me	5-$CONH_2$	1-AI-Pip(4)
2544	6-OH	H	SO_2CH_2COOMe	3-Me	5-CONHMe	1-AI-Pip(4)
2545	6-OH	H	SO_2CH_2COOMe	3-Me	5-CONHEt	1-AI-Pip(4)
2546	6-OH	H	SO_2CH_2COOMe	3-Me	5-CONHPr	1-AI-Pip(4)
2547	6-OH	H	SO_2CH_2COOMe	3-Me	5-CONHBu	1-AI-Pip(4)
2548	6-OH	H	SO_2CH_2COOMe	3-Me	5-CONHPn	1-AI-Pip(4)
2549	6-OH	H	SO_2CH_2COOMe	3-Me	5-CONHHx	1-AI-Pip(4)
2550	6-OH	H	SO_2CH_2COOMe	2-$CONH_2$	6-$CONH_2$	1-AI-Pip(4)
2551	6-OH	H	SO_2CH_2COOMe	3-$CONH_2$	5-$CONH_2$	1-AI-Pip(4)
2552	6-OH	H	SO_2CH_2COOMe	3-CONHMe	5-CONHMe	1-AI-Pip(4)
2553	6-OH	H	SO_2CH_2COOMe	3-CONHEt	5-CONHEt	1-AI-Pip(4)

本発明の一般式（I）を有するベンズアミジン誘導体に於て、好適な化合物としては、例示化合物番号83、90、93、101、137、140、142、148、177、237、297、358、478、542、663、668、788、849、864、948、1014、1080、1220、1280、1408、1410、1411、1412、1413、1414、1415、1416、1419、1420、1422、

1424、1426、1434、1440、1442、1448、1450、1460、1462、1466、1474、1478、1482、1484、1492、1498、1509、1513、1539、1638、1711、1771、1839、1843、1849、1881、1939、1941、1943、1945、1949、1951、1955、1963、1969、1971、1975、1977、1979、1989、1991、1995、2003、2007、2011、2013、2027、2038、2040、2042、2044、2048、2054、2068、2070、2076、2078、2088、2094、2109、2208、2262、2266、2272、2304又は2353を挙げることができ、

更に好適には、例示化合物番号90、137、177、237、297、358、478、542、663、668、788、849、864、948、1014、1080、1408、1410、1412、1414、1416、1419、1420、1426、1440、1442、1450、1460、1462、1466、1474、1478、1482、1484、1492、1498、1509、1513、1638、1711、1771、1839、1843、1849、1881、1939、1941、1943、1945、1949、1951、1955、1969、1971、1975、1979、1989、1991、1995、2003、2007、2011、2013、2027、2038、2040、2042、2094、2208、2262、2266、2272又は2304を挙げることができ、

より更に好適には、例示化合物番号668、849、1014、1410、1412、1414、1420、1426、1440、1442、1450、1460、1462、1466、1474、1478、1482、1484、1498、1509、1839、1843、1939、1941、1943、1945、1949、1955、1969、1971、1975、1979、1989、1991、1995、2003、2007、2011、2013、2027又は2038を挙げることができ、

特に好適には、

例示化合物番号1410：N－［4－（1－アセトイミドイルピペリジン－4－イルオキシ）フェニル］－N－［3－（3－アミジノフェニル）－2－（E）－プロペニル］スルファモイル酢酸エチル、

例示化合物番号1414：N－［4－（1－アセトイミドイルピペリジン－4－イル

オキシ）－３－クロロフェニル］－N－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（E）－プロペニル］スルファモイル酢酸エチル、

例示化合物番号 1420：N－［４－（１－アセトイミドイルピペリジン－４－イルオキシ）－３－メチルフェニル］－N－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（E）－プロペニル］スルファモイル酢酸エチル、

例示化合物番号 1460：N－［４－（１－アセトイミドイルピペリジン－４－イルオキシ）－３－カルバモイルフェニル］－N－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（E）－プロペニル］スルファモイル酢酸エチル、

例示化合物番号 1939：N－［４－（１－アセトイミドイルピペリジン－４－イルオキシ）フェニル］－N－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（E）－プロペニル］スルファモイル酢酸、

例示化合物番号 1941：N－［４－（１－アセトイミドイルピペリジン－４－イルオキシ）－３－フルオロフェニル］－N－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（E）－プロペニル］スルファモイル酢酸、

例示化合物番号 1943：N－［４－（１－アセトイミドイルピペリジン－４－イルオキシ）－３－クロロフェニル］－N－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（E）－プロペニル］スルファモイル酢酸、

例示化合物番号 1949：N－［４－（１－アセトイミドイルピペリジン－４－イルオキシ）－３－メチルフェニル］－N－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（E）－プロペニル］スルファモイル酢酸、

例示化合物番号 1969：N－［４－（１－アセトイミドイルピペリジン－４－イルオキシ）－３－トリフルオロメチルフェニル］－N－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（E）－プロペニル］スルファモイル酢酸、

例示化合物番号 1989：N－［４－（１－アセトイミドイルピペリジン－４－イルオキシ）－３－カルバモイルフェニル］－N－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（E）－プロペニル］スルファモイル酢酸、

例示化合物番号 2003：N－［４－（１－アセトイミドイルピペリジン－４－イルオキシ）－３，５－ジクロロフェニル］－N－［３－（３－アミジノフェニル）－２

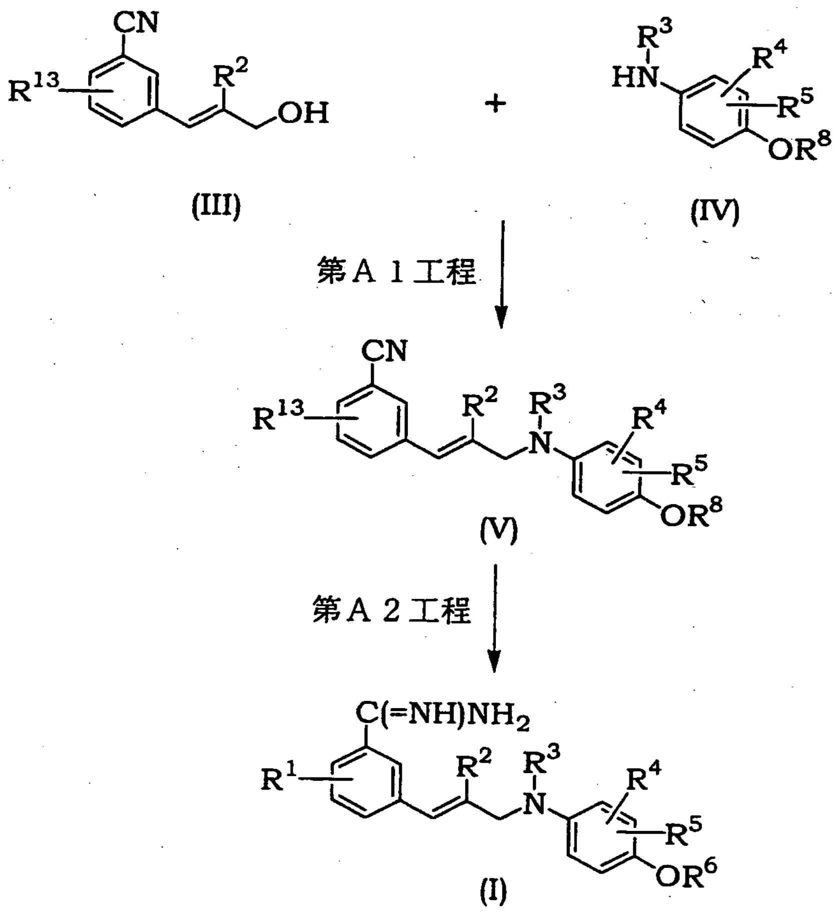
－（E）－プロペニル］スルファモイル酢酸エチル、

例示化合物番号 2007：N－［4－（1－アセトイミドイルピペリジン－4－イルオキシ）－3，5－ジクロロフェニル］－N－［3－（3－アミジノフェニル）－2－（E）－プロペニル］スルファモイル酢酸、又は、

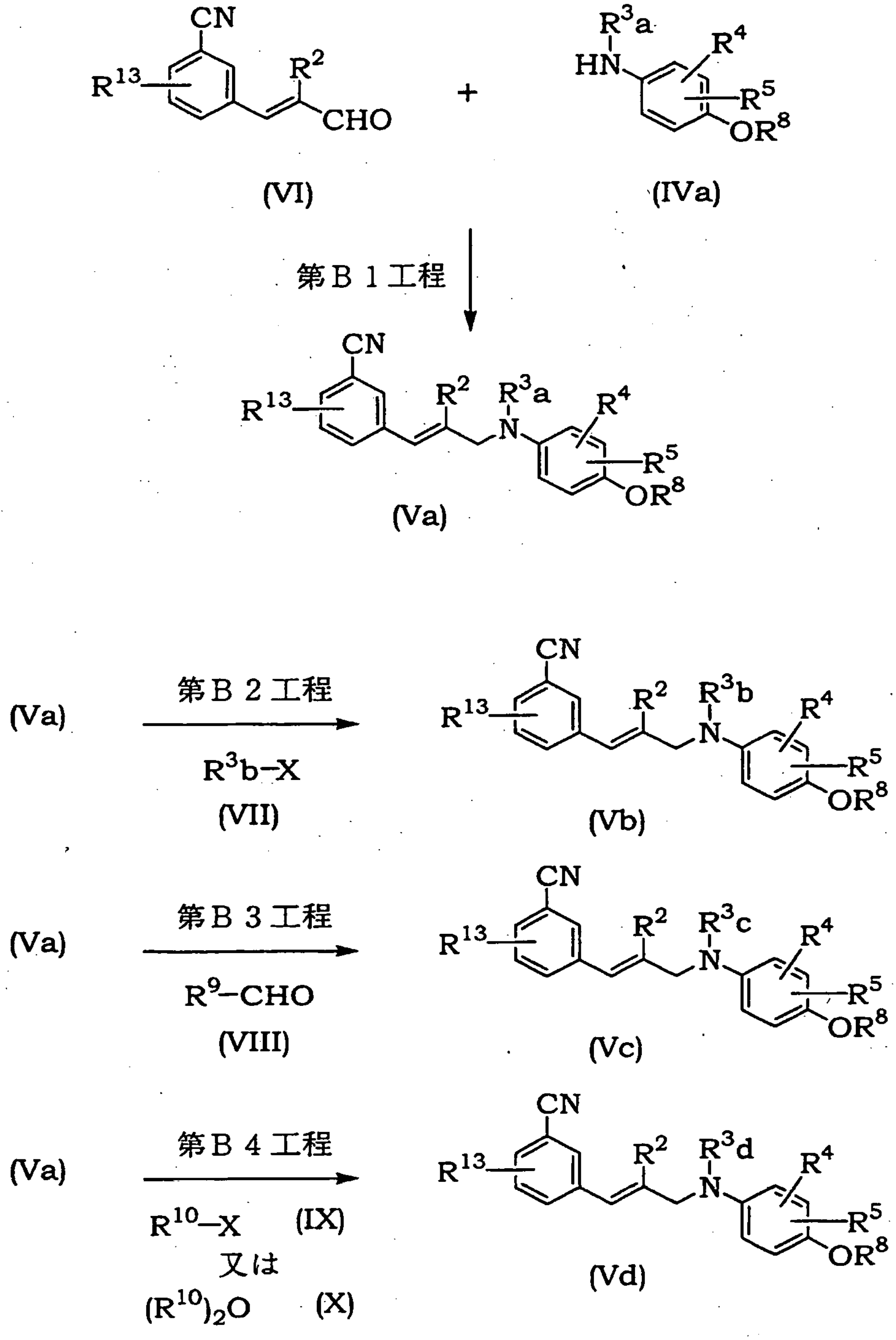
例示化合物番号 2038：N－［4－（1－アセトイミドイルピペリジン－4－イルオキシ）フェニル］－N－［3－（3－アミジノフェニル）－2－フルオロ－2－（E）－プロペニル］スルファモイル酢酸を挙げることができる。

本発明の一般式（I）を有する化合物は、以下の方法に従い容易に製造することができる。

［A法］

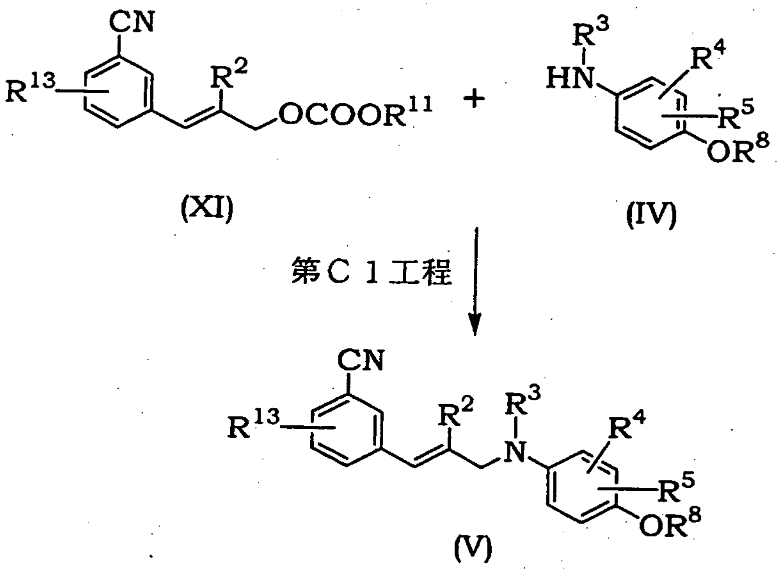


［B法］

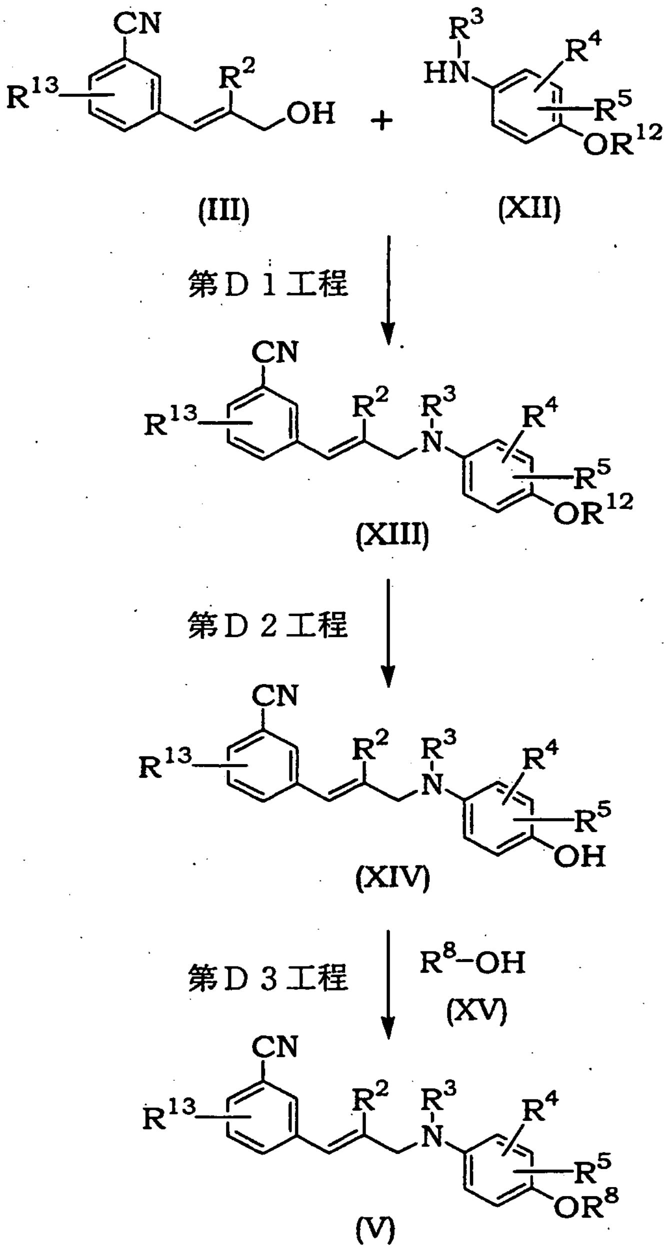


CN
R13
R2
CHO
+
R3a
HN
R4
R5
OR8
(VI)
(IVa)
第B 1工程
(Va)
(Va)
第B 2工程
R3b–X
(VII)
R3b
(Vb)
(Va)
第B 3工程
R9–CHO
(VIII)
R3c
(Vc)
(Va)
第B 4工程
R10–X (IX)
又は
(R10)2O (X)
R3d
(Vd)

［C法］


CN
R13
R2
OCOOR11
+
R3
HN
R4
R5
OR8
(XI)
(IV)
第C１工程
CN
R13
R2
R3
N
R4
R5
OR8
(V)

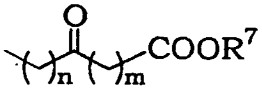
［Ｄ法］



上記に於いて、R^1、R^2、R^3、R^4、R^5及びR^6は、前述したものと同意義を示し、

R^3aは、水素原子を示し、

R^3bは、C_1-C_6アルキル基；保護された水酸基若しくは（C_1-C_6アルコキシ）カルボニル基で置換されたC_1-C_6アルキル基；一般式


(II)

（式中、R^7、m及びnは、前述したものと同意義を示す。）を有する基；C_7-C_{15}アラルキル基；C_1-C_6アルキルスルホニル基；又は、（C_1-C_6アルコキシ）カルボニル基で置換されたC_1-C_6アルキルスルホニル基を示し、

R^3cは、C_1-C_6アルキル基又はC_7-C_{15}アラルキル基を示し、

R^3dは、C_1-C_6アルカノイル基又は保護された水酸基で置換されたC_2-C_6アルカノイル基を示し、

R^8は、アミノ基が保護されている他はR^6と同意義を示し、

R^9は、C_1-C_5アルキル基、C_6-C_{14}アリール基又はC_7-C_{14}アラルキル基を示し、

R^{10}は、C_1-C_6アルカノイル基；又は、保護された水酸基で置換されたC_2-C_6アルカノイル基を示し、

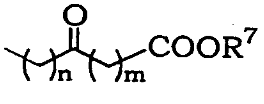
R^{11}は、C_1-C_6アルキル基を示し、

R^{12}は、水酸基の保護基を示し、

R^{13}は、水酸基が保護されている他は、R^1と同意義を示し、

Xは、ハロゲン原子を示す。

上記に於いて、R^3bの定義に於ける、「C_1-C_6アルキル基」、「（C_1-C_6アルコキシ）カルボニル基で置換されたC_1-C_6アルキル基」、「一般式


(II)

（式中、R^7、m及びnは、前述したものと同意義を示す。）を有する基」、「C_7-C_{15}アラルキル基」、「C_1-C_6アルキルスルホニル基」、「（C_1-C_6アルコキシ）カルボニル基で置換されたC_1-C_6アルキルスルホニル基」；R^3cの定義に於ける「C_1-C_6

アルキル基」、「C_7-C_{15}アラルキル基」；及び、R^3dの定義に於ける、「C_1-C_6アルカノイル基」は、各々、R^3で定義したものと同意義を示す。

上記に於いて、R^3bの定義に於ける「保護された水酸基で置換されたC_1-C_6アルキル基」は、水酸基が保護されている他は、R^3で定義されたものと同意義を示す。

上記に於いて、R^3dの定義に於ける「保護された水酸基で置換されたC_2-C_6アルカノイル基」は、水酸基が保護されている他は、R^3で定義された「ヒドロキシC_2-C_6アルカノイル基」と同意義を示す。

上記に於いて、R^3bの定義に於ける「保護された水酸基で置換されたC_1-C_6アルキル基」の「水酸基の保護基」、R^3d及びR^{10}の定義に於ける「保護された水酸基で置換されたC_2-C_6アルカノイル基」の「水酸基の保護基」、R^{12}の定義に於ける「水酸基の保護基」、R^{13}に含まれる「水酸基の保護基」は、一般に水酸基の保護基として使用される基であれば、特に限定はなく用いることができるが、例えば、ホルミル基、アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、イソブチリル基、ペンタノイル基、ピバロイル基、バレリル基、イソバレリル基、オクタノイル基、ノナノイル基、デカノイル基、３－メチルノナノイル基、８－メチルノナノイル基、３－エチルオクタノイル基、３，７－ジメチルオクタノイル基、ウンデカノイル基、ドデカノイル基、トリデカノイル基、テトラデカノイル基、ペンタデカノイル基、ヘキサデカノイル基、１－メチルペンタデカノイル基、１４－メチルペンタデカノイル基、１３，１３－ジメチルテトラデカノイル基、ヘプタデカノイル基、１５－メチルヘキサデカノイル基、オクタデカノイル基、１－メチルヘプタデカノイル基、ノナデカノイル基、アイコサノイル基又はヘナイコサノイル基のようなアルカノイル類；スクシノイル基、グルタロイル基又はアジポイル基のようなカルボキシ化アルカノイル類；クロロアセチル基、ジクロロアセチル基、トリクロロアセチル基又はトリフルオロアセチル基のようなハロゲノアルカノイル類；メトキシアセチル基のようなアルコキシアルカノイル類；（Ｅ）－２－メチル－２－ブテノイル基のような不飽和アルカノイル類；ベンゾイル

基、α－ナフトイル基又はβ－ナフトイル基のようなアリールカルボニル類；２－ブロモベンゾイル基又は４－クロロベンゾイル基のようなハロゲノアリールカルボニル類；２，４，６－トリメチルベンゾイル基又は４－トルオイル基のようなアルキル化アリールカルボニル類；４－アニソイル基のようなアルコキシ化アリールカルボニル類；２－カルボキシベンゾイル基、３－カルボキシベンゾイル基又は４－カルボキシベンゾイル基のようなカルボキシ化アリールカルボニル類；４－ニトロベンゾイル基又は２－ニトロベンゾイル基のようなニトロ化アリールカルボニル類；２－（メトキシカルボニル）ベンゾイル基のようなアルコキシカルボニル化アリールカルボニル類；４－フェニルベンゾイル基のようなアリール化アリールカルボニル類；テトラヒドロピラン－２－イル基、３－ブロモテトラヒドロピラン－２－イル基、４－メトキシテトラヒドロピラン－４－イル基、テトラヒドロチオピラン－２－イル基又は４－メトキシテトラヒドロチオピラン－４－イル基のようなテトラヒドロピラニル類又はテトラヒドロチオピラニル類；テトラヒドロフラン－２－イル基又はテトラヒドロチオフラン－２－イル基のようなテトラヒドロフラニル類又はテトラヒドロチオフラニル類；メトキシメチル基、１，１－ジメチル－１－メトキシメチル基、エトキシメチル基、プロポキシメチル基、イソプロポキシメチル基、ブトキシメチル基又はｔ－ブトキシメチル基のようなアルコキシメチル類；２－メトキシエトキシメチル基のようなアルコキシ化アルコキシメチル類；２，２，２－トリクロロエトキシメチル基又はビス（２－クロロエトキシ）メチル基のようなハロゲノアルコキシメチル類；１－エトキシエチル基又は１－（イソプロポキシ）エチル基のようなアルコキシ化エチル類；２，２，２－トリクロロエチル基のようなハロゲン化エチル類；ベンジル基、α－ナフチルメチル基、β－ナフチルメチル基、ジフェニルメチル基、トリフェニルメチル基、α－ナフチルジフェニルメチル基又は９－アンスリルメチル基のような１乃至３個のアリール基で置換されたアラルキル類；４－メチルベンジル基、２，４，６－トリメチルベンジル基、３，４，５－トリメチルベンジル基、４－メトキシベンジル基、４－メトキシフェニルジフェニルメチル基、２－ニトロベンジル基、４－ニトロベンジル基、４－クロロベンジル基、４－ブロモベンジル基又は４－シアノベンジル基のような、アルキル、アルコキシ、ハロゲン又はシアノ基でアリール環が置換

されたアラルキル類；メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、ｔ－ブトキシカルボニル基若しくはイソブトキシカルボニル基のようなアルコキシカルボニル類又は２，２，２－トリクロロエトキシカルボニル基ような、ハロゲン化アルコキシカルボニル類；ビニルオキシカルボニル基又はアリルオキシカルボニル基のようなアルケニルオキシカルボニル類；或は、ベンジルオキシカルボニル基、４－メトキシベンジルオキシカルボニル基、３，４－ジメトキシベンジルオキシカルボニル基、２－ニトロベンジルオキシカルボニル基又は４－ニトロベンジルオキシカルボニル基のような、１又は２個のアルコキシ若しくはニトロ基でアリール環が置換されていてもよいアラルキルオキシカルボニル類；トリメチルシリル基、トリエチルシリル基、イソプロピルジメチルシリル基、ｔ－ブチルジメチルシリル基、メチルジイソプロピルシリル基、メチルジ－ｔ－ブチルシリル基、トリイソプロピルシリル基、ジフェニルメチルシリル基、ジフェニルブチルシリル基、ジフェニルイソプロピルシリル基又はフェニルジイソプロピルシリル基のようなシリル類であり得、R^3**b**の定義に於ける「保護された水酸基で置換されたC_1-C_6アルキル基」の「水酸基の保護基」、R^3**d**及びR^{10}の定義に於ける「保護された水酸基で置換されたC_2-C_6アルカノイル基」の「水酸基の保護基」は、好適にはアルカノイル類であり、特に好適にはアセチル基である。他方、R^{12}の定義に於ける「水酸基の保護基」及びR^{13}に含まれる「水酸基の保護基」は、好適にはアルコキシ化アルコキシメチル類であり、特に好適にはメトキシメチル基である。

上記に於いて、R^8の「アミノ基の保護基」は、一般にアミノ基の保護基として使用される基であれば、特に限定はなく用いることができるが、例えば、ホルミル基、アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、イソブチリル基、ペンタノイル基、ピバロイル基、バレリル基、イソバレリル基又はヘキサノイル基のようなC_1-C_6アルカノイル基；クロロアセチル基、ジクロロアセチル基、トリクロロアセチル基、トリフルオロアセチル基、３－フルオロプロピオニル基、４，４－ジクロロブチリル基、メトキシアセチル基、ブトキシアセチル基、エトキシプロピオニル基又はプロポキシブチリル基のような、ハロゲン若しくはC_1-C_4アルコキシで置換されたC_1-C_4アル

カノイル基；アクリロイル基、プロピオロイル基、メタクリロイル基、クロトノイル基又はイソクロトノイル基のような不飽和C_1-C_4アルカノイル基；ベンゾイル基、α－ナフトイル基、β－ナフトイル基、2－フルオロベンゾイル基、2－ブロモベンゾイル基、2，4－ジクロロベンゾイル基、6－クロロ－α－ナフトイル基、4－トルオイル基、4－プロピルベンゾイル基、4－t－ブチルベンゾイル基、2，4，6－トリメチルベンゾイル基、6－エチル－α－ナフトイル基、4－アニソイル基、4－プロポキシベンゾイル基、4－t－ブトキシベンゾイル基、6－エトキシ－α－ナフトイル基、2－エトキシカルボニルベンゾイル基、4－t－ブトキシカルボニルベンゾイル基、6－メトキシカルボニル－α－ナフトイル基、4－フェニルベンゾイル基、4－フェニル－α－ナフトイル基、6－α－ナフチルベンゾイル基、4－ニトロベンゾイル基、2－ニトロベンゾイル基又は6－ニトロ－α－ナフトイル基のような、ハロゲン、C_1-C_4アルキル、C_1-C_4アルコキシ、C_1-C_4アルコキシカルボニル、C_6-C_{10}アリール又はニトロで置換されてもよいC_6-C_{10}アリールカルボニル基；メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基、イソプロポキシカルボニル基、ブトキシカルボニル基、イソブトキシカルボニル基、s－ブトキシカルボニル基、t－ブトキシカルボニル基、クロロメトキシカルボニル基、2，2，2－トリクロロエトキシカルボニル基、2－フルオロプロポキシカルボニル基、2－ブロモ－t－ブトキシカルボニル基、2，2－ジブロモ－t－ブトキシカルボニル基、トリエチルシリルメトキシカルボニル基、2－トリメチルシリルエトキシカルボニル基、4－トリプロピルシリルブトキシカルボニル基又はt－ブチルジメチルシリルプロポキシカルボニル基のような、ハロゲン又はトリC_1-C_4アルキルシリルで置換されてもよいC_1-C_4アルコキシカルボニル基；ビニルオキシカルボニル基、アリルオキシカルボニル基、1，3－ブタジエニルオキシカルボニル基又は2－ペンテニルオキシカルボニル基のようなC_2-C_5アルケニルオキシカルボニル基；フタロイル基のようなアリールジカルボニル基；ベンジル基、フェネチル基、3－フェニルプロピル基、4－フェニルブチル基、α－ナフチルメチル基、β－ナフチルメチル基、ジフェニルメチル基、トリフェニルメチル基、α－ナフチルジフェニルメチル基又は9－アンスリルメチル基のようなアラルキル基；或はベンジルオキシカルボニル基、

（1－フェニル）ベンジルオキシカルボニル基、α－ナフチルメチルオキシカルボニル基、β－ナフチルメチルオキシカルボニル基、9－アンスリルメチルオキシカルボニル基、p－メトキシベンジルオキシカルボニル基又はp－ニトロベンジルオキシカルボニル基のような、メトキシ又はニトロで置換されてもよいC_7-C_{15}アラルキルオキシカルボニル基であり得、好適には、C_1-C_4アルカノイル基；トリフルオロアセチル基；メトキシアセチル基；ベンゾイル基；α－ナフトイル基；β－ナフトイル基；アニソイル基；ニトロベンゾイル基；C_1-C_4アルコキシカルボニル基；2，2，2－トリクロロエトキシカルボニル基；トリエチルシリルメトキシカルボニル基；2－トリメチルシリルエトキシカルボニル基；ビニルオキシカルボニル基；アリルオキシカルボニル基；フタロイル基；ベンジル基；ベンジルオキシカルボニル基；又はニトロベンジルオキシカルボニル基であり、更に好適には、ホルミル基、アセチル基、ベンゾイル基、4－アニソイル基、4－ニトロベンゾイル基、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、ブトキシカルボニル基、t－ブトキシカルボニル基、フタロイル基、ベンジル基、ベンジルオキシカルボニル基又はp－ニトロベンジルオキシカルボニル基であり、特に好適にはt－ブトキシカルボニル基である。

上記に於いて、R^9の定義に於ける「C_1-C_5アルキル基」は、例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、s－ブチル基、t－ブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、2－メチルブチル基、ネオペンチル基又は1－エチルプロピル基のような、炭素数1乃至5個の直鎖又は分枝鎖アルキル基であり得、好適にはC_1-C_3アルキル基であり、更に好適にはメチル基、エチル基又はイソプロピル基である。

上記に於いて、R^9の定義に於ける「C_6-C_{14}アリール基」は、例えば、フェニル基、インデニル基、ナフチル基、フェナンスレニル基又はアントラセニル基のような炭素数6乃至14個の芳香族炭化水素基であり得、好適にはフェニル基又はナフチル基であり、更に好適にはフェニル基である。

上記に於いて、R^9の定義に於ける「C_7-C_{14}アラルキル基」は、例えば、ベンジル基、α－ナフチルメチル基、インデニルメチル基、ジフェニルメチル基、２－フェネチル基、２－α－ナフチルエチル基、３－フェニルプロピル基、３－α－ナフチルプロピル基、フェニルブチル基、４－α－ナフチルブチル基又は５－フェニルペンチル基のような、炭素数６乃至１４個の芳香族炭化水素基の１又は２個が、「C_1-C_5アルキル基」に結合した基であり得、好適には、ベンジル基、α－ナフチルメチル基、ジフェニルメチル基又は２－フェネチル基であり、更に好適には、ベンジル基又は２－フェネチル基であり、特に好適にはベンジル基である。

上記に於いて、R^{10}の定義に於ける「C_1-C_6アルカノイル基」は、例えば、ホルミル基、アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、イソブチリル基、ピバロイル基、バレリル基、イソバレリル基又はヘキサノイル基のような炭素数１乃至６個の直鎖又は分枝鎖のアルカノイル基であり、好適には、C_1-C_4アルカノイル基であり、特に好適にはアセチル基である。

上記に於いて、R^{10}の定義に於ける「保護された水酸基で置換されたC_2-C_6アルカノイル基」の「C_2-C_6アルカノイル基」部分は、上記「C_1-C_6アルカノイル基」に於いて、炭素数２乃至６個の直鎖又は分枝鎖のアルカノイル基であり、好適にはC_2-C_4アルカノイル基であり、更に好適にはアセチル基である。

上記に於いて、R^{11}の定義に於ける「C_1-C_6アルキル基」は、例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、ｓ－ブチル基、ｔ－ブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、２－メチルブチル基、ネオペンチル基、１－エチルプロピル基、ヘキシル基、４－メチルペンチル基、３－メチルペンチル基、２－メチルペンチル基、１－メチルペンチル基、３，３－ジメチルブチル基、２，２－ジメチルブチル基、１，１－ジメチルブチル基、１，２－ジメチルブチル基、１，３－ジメチルブチル基、２，３－ジメチルブチル基又は２－エチルブチル基のような、炭素数１乃至６個の直鎖又は分枝鎖アルキル基であり得、好適にはC_1-C_4アルキル

基であり、更に好適にはメチル基又はエチル基であり、特に好適にはエチル基である。

上記に於いて、Xの定義に於ける「ハロゲン原子」は、例えば、弗素原子、塩素原子、臭素原子又は沃素原子である。

A法は、一般式（I）を有する化合物を製造する方法である。

第A1工程は、一般式（V）を有する化合物を製造する工程であり、一般式（III）を有する化合物を、不活性溶媒中、ホスフィン類及びアゾ化合物存在下、一般式（IV）を有する化合物と縮合させることにより達成される。

使用される溶媒は、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、例えばヘキサン、ヘプタン、リグロイン又は石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン又はキシレンのような芳香族炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン、クロロベンゼン又はジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；或はジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン又はジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類であり得、好適には脂肪族炭化水素類、芳香族炭化水素類、ハロゲン化炭化水素類又はエーテル類であり、更に好適には、ハロゲン化炭化水素類（ジクロロメタン）或いはエーテル類（特にジエチルエーテル又はテトラヒドロフラン）である。

使用されるホスフィン類は、例えば、トリメチルホスフィン、トリエチルホスフィン、トリプロピルホスフィン、トリブチルホスフィン、トリペンチルホスフィン又はトリヘキシルホスフィン等のトリC_1-C_6アルキルホスフィン；トリフェニルホスフィン、トリインデニルホスフィン又はトリナフチルホスフィン等のトリC_6-C_{10}アリールホスフィン；或はトリルジフェニルホスフィン、トリトリルホスフィン、トリメシチルホスフィン、トリブチルフェニルホスフィン又はトリ－6－エチル－2－ナフ

チルホスフィン等の、C_1-C_4アルキルを置換基として有してもよいトリC_6-C_{10}アリールホスフィンであり得、好適にはトリC_1-C_6アルキルホスフィン類（特にトリメチルホスフィン、トリエチルホスフィン、トリプロピルホスフィン又はトリブチルホスフィン、）又はトリC_6-C_{10}アリールホスフィン（特にトリフェニルホスフィン、トリインデニルホスフィン又はトリナフチルホスフィン）であり、更に好適には、トリブチルホスフィン又はトリフェニルホスフィンである。

使用されるアゾ化合物は、例えば、アゾジカルボニルジピペリジン或いはアゾジカルボン酸ジメチル、アゾジカルボン酸ジエチル、アゾジカルボン酸ジプロピル又はアゾジカルボン酸ジブチルのようなアゾジカルボン酸ジーC_1-C_4アルキルであり得、好適には、アゾジカルボニルジピペリジン、アゾジカルボン酸ジメチル又はアゾジカルボン酸ジエチルである。

反応温度は原料化合物、試薬等によって変化するが、通常－５０℃乃至１００℃であり、好適には０℃乃至６０℃である。

反応時間は原料化合物、試薬、反応温度によって変化するが、通常５分乃至２４時間であり、好適には１０分乃至６時間である。

反応終了後、本工程の目的化合物は、常法に従って反応混合物から採取される。例えば、反応終了後、不溶物が存在する場合にはそれをろ去し、溶媒を留去することにより、或いは、反応終了後、溶媒を留去し、得られる残渣に水を注ぎ、水と混和しない溶媒（例えばベンゼン、エーテル、酢酸エチル等）を加え抽出した後、抽出液を水洗し、有機層を無水硫酸マグネシウム等で乾燥させた後、溶媒を留去することによって目的化合物が得られる。得られる目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈澱又はクロマトグラフィー等によって更に精製できる。

第Ａ２工程は、一般式（Ｉ）を有する化合物を製造する工程であり、

（ａ） シアノ基をアミジノ基へと変換させる反応、

（ｂ）　保護されたアミノ基の保護基を除去する反応、
（ｃ）　アミノ基のアセトイミドイル化反応、
所望により、
（ｄ）　エステルの加水分解反応、
（ｅ）　保護された水酸基の保護基を除去する反応
を、適宜順序を変えて、組み合わせることにより達成される。

必須の反応（ａ）である「シアノ基をアミジノ基へと変換させる反応」は、一般にこの分野の技術に於て周知の方法に従い、
（１）　原料化合物を、不活性溶媒中又は溶媒不存在下（好適には不活性溶媒中）、酸存在下、アルコール類と反応させ、中間体として生じるイミノエーテル化合物をアンモノリシスさせるか、又は、
（２）　原料化合物を、不活性溶媒中、塩基存在下又は不存在下、ヒドロキシルアミンと反応させ、中間体として生じるアミドオキシム化合物を加水素分解することにより達成される。

反応（ａ）（１）は２段階からなる反応である。先ず、第１段階は、酸の存在下、ニトリル基をアルコールと反応させ、イミノエーテル化合物を得る反応である。

使用される溶媒は、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、例えば、ヘキサン、シクロヘキサン、ヘプタン、リグロイン又は石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン又はキシレンのような芳香族炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、１，２－ジクロロエタン、クロロベンゼン又はジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン又はジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；アセトン又はメチルエチルケトンのようなケトン類；酢酸メチル又は酢酸エチルのようなエステル類；ニトロメタンのようなニトロ化合物類；ホルムアミド、Ｎ，Ｎ－ジメチルホ

ルムアミド、N，N－ジメチルアセトアミド又はN－メチル－２－ピロリジノンのようなアミド類；ジメチルスルホキシド又はスルホランのようなスルホキシド類；或は上記有機溶媒の混合溶媒であり得、好適には、芳香族炭化水素類（特にベンゼン）又はハロゲン化炭化水素類（特にジクロロメタンであり、特に好適にはハロゲン化炭化水素類（特にジクロロメタン）である。

また、本反応は、溶媒も兼ねて、過剰のアルコール類中（例えば、メタノール、エタノール、プロパノール、２－プロパノール、ブタノール又はイソブタノール等であり得、好適には、メタノール又はエタノールである。）で行うことができ、また、通常、支障がないかぎりアルコール中で反応が行われる。

使用される酸は、例えば、塩化水素、塩酸、臭化水素酸、沃化水素酸、硝酸、過塩素酸、硫酸又は燐酸等の鉱酸；メタンスルホン酸、トリフルオロメタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸又はｐ－トルエンスルホン酸のようなスルホン酸；或は、三弗化ホウ素、塩化アルミニウム、塩化鉄（ＩＩＩ）、塩化亜鉛、塩化水銀（ＩＩ）等のルイス酸であり得、好適には鉱酸又はルイス酸であり、特に好適には塩化水素である。

反応温度は、原料化合物、試薬等によって異なるが、通常－１０℃乃至１００℃であり、好適には０℃乃至５０℃である。

反応時間は、原料化合物、試薬、反応温度によって異なるが、通常１０分間乃至４８時間であり、好適には１時間乃至１５時間である。

反応終了後、本反応の目的化合物は、常法（例えば、溶媒を留去する方法）に従って反応混合物から採取されるが、特に単離・精製することなく次の反応に用いることもできる。

反応（ａ）（１）の第２段階は、第１段階で生成したイミノエーテル化合物を、加アンモニア分解させる反応である。この反応は、通常、不活性溶媒中、アンモニウムイオンの存在下に行われる。

使用される溶媒は、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、例えば、メタノール、エタノール、プロパノール、２－プロパノール、ブタノール又はイソブタノールのようなアルコール類；水；或いはアルコール類と水の混合溶媒であり得、好適には、メタノール、エタノール、水、含水メタノール又は含水エタノールであり、特に好適には、含水メタノール又は含水エタノールである。

使用されるアンモニウムイオンのアンモニウム源としては、例えば、アンモニア水、塩化アンモニウム、炭酸アンモニウム又はそれらの混合物であり得、好適には、塩化アンモニウムである。

反応に於けるｐＨは、中性乃至弱塩基性であり、好適には、アンモニア水及び塩酸を用いて、ｐＨ７乃至９である。

反応温度は、原料化合物、試薬等によって異なるが、通常－１０℃乃至１００℃であり、好適には０℃乃至５０℃である。

反応時間は、原料化合物、試薬、反応温度によって異なるが、通常１０分間乃至４８時間であり、好適には１時間乃至１５時間である。

反応終了後、本反応の目的化合物は、常法に従って反応混合物から採取される。例えば、反応終了後、溶媒を留去することにより、或は、反応終了後、反応液に水を加え、水と混和しない溶媒（例えばベンゼン、エーテル、酢酸エチル等）を加えて目的化合物を抽出した後、抽出した有機層を水洗し、無水硫酸マグネシウム等を用いて乾

燥させた後、溶媒を留去することによって目的化合物が得られる。得られる目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈澱、クロマトグラフィーにより更に精製できる。

反応（a）（2）は2段階からなる反応である。先ず、第1段階は、不活性溶媒中、所望に応じて塩基存在下、ニトリル基をヒドロキシルアミンと反応させ、アミドオキシム化合物を得る反応である。

使用される溶媒は、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、例えば、ヘキサン、シクロヘキサン、ヘプタン、リグロイン又は石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン又はキシレンのような芳香族炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1，2－ジクロロエタン、クロロベンゼン又はジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン又はジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；アセトン又はメチルエチルケトンのようなケトン類；ニトロメタンのようなニトロ化合物類；アセトニトリル又はイソブチロニトリルのようなニトリル類；メタノール、エタノール、プロパノール、2－プロパノール、ブタノール又はイソブタノールのようなアルコール類；ホルムアミド、N，N－ジメチルホルムアミド、N，N－ジメチルアセトアミド又はN－メチル－2－ピロリジノンのようなアミド類；ジメチルスルホキシド又はスルホランのようなスルホキシド類；或いは水であり得、好適には、アルコール類（特にメタノール又はエタノール）である。

使用されるヒドロキシルアミンの供給源としては、ヒドロキシルアミンの水溶液、有機溶媒の溶液又は酸との塩を挙げることができる。

使用される塩基は、ヒドロキシルアミンの酸との塩を使用する場合に、それを中和し得るものであれば特に限定はないが（また、ヒドロキシルアミンの溶液を直接用い

る場合は、必ずしも必要としない。)、例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム又は炭酸リチウムのようなアルカリ金属炭酸塩類；炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム又は炭酸水素リチウムのようなアルカリ金属重炭酸塩類；酢酸ナトリウムのようなアルカリ金属酢酸塩類；水酸化ナトリウム、水酸化カリウム又は水酸化リチウムのようなアルカリ金属水酸化物類；ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウムｔ－ブトキシド又はリチウムメトキシドのようなアルカリ金属アルコキシド類；或いは、トリエチルアミン、トリブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、Ｎ－メチルモルホリン、ピリジン、４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ）ピリジン、Ｎ，Ｎ－ジメチルアニリン、Ｎ，Ｎ－ジエチルアニリン、１，５－ジアザビシクロ［４．３．０］ノナ－５－エン、１，４－ジアザビシクロ［２．２．２］オクタン（ＤＡＢＣＯ）又は１，８－ジアザビシクロ［５．４．０］ウンデク－７－エン（ＤＢＵ）のような有機塩基類であり得、好適には、アルカリ金属炭酸塩類（特に炭酸ナトリウム）又はアルカリ金属アルコキシド類（特にカリウムｔ－ブトキシド）である。

反応温度は、原料化合物、試薬等によって異なるが、通常０℃乃至１５０℃であり、好適には５０℃乃至１００℃である。

反応時間は、原料化合物、試薬、反応温度によって異なるが、通常、１時間乃至２４時間であり、好適には５時間乃至１２時間である。

反応終了後、本反応の目的化合物は常法（例えば、溶媒を留去する方法）に従って反応混合物から採取されるが、特に単離・精製することなく、次反応に用いることもできる。

反応（ａ）（２）の第２段階は、第１段階で生成したアミドオキシム化合物を加水素分解する反応である。

通常、加水素分解に先立ち、水酸基を脱離性の基で修飾するが、簡便にアセチル基

が常用される。アセチル化は、通常、酢酸中、無水酢酸を用いて行われるが、必要に応じて溶媒中で行うこともできる。

アセチル化に使用される溶媒は、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、例えば、ヘキサン、シクロヘキサン、ヘプタン、リグロイン又は石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン又はキシレンのような芳香族炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、１，２－ジクロロエタン、クロロベンゼン又はジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン又はジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；アセトン又はメチルエチルケトンのようなケトン類；ニトロメタンのようなニトロ化合物類；或いは、アセトニトリル又はイソブチロニトリルのようなニトリル類であり得、好適には、ハロゲン化炭化水素類（特にジクロロメタン）又はエーテル類（特にテトラヒドロフラン）である。

アセチル化の反応温度は、原料化合物、試薬等によって異なるが、通常０℃乃至１５０℃であり、好適には１０℃乃至５０℃である。

アセチル化の反応時間は、原料化合物、試薬、反応温度によって異なるが、通常、１時間乃至２４時間であり、好適には５時間乃至１２時間である。

反応終了後、本反応の目的化合物は常法（例えば、反応終了後、溶媒を留去する方法）に従って反応混合物から採取されるが、特に単離・生成することなく次の反応に用いることもできる。

アミドオキシム化合物の加水素分解（水酸基をアセチル化した場合は、脱アセトキシ化）は、通常、反応溶媒を変えず、引き続いて行われる。また、所望により、一度、溶媒を留去し、得られる残渣を再度、不活性溶媒に溶解させ行うこともできる。

使用される溶媒は、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、例えば、ヘキサン、シクロヘキサン、ヘプタン、リグロイン又は石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン又はキシレンのような芳香族炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、１，２－ジクロロエタン、クロロベンゼン又はジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン又はジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；アセトン又はメチルエチルケトンのようなケトン類；ニトロメタンのようなニトロ化合物類；アセトニトリル又はイソブチロニトリルのようなニトリル類；メタノール、エタノール、プロパノール、２－プロパノール、ブタノール又はイソブタノールのようなアルコール類；ホルムアミド、N，N－ジメチルホルムアミド、N，N－ジメチルアセトアミド又はN－メチル－２－ピロリジノンのようなアミド類；ジメチルスルホキシド又はスルホランのようなスルホキシド類；蟻酸又は酢酸のようなカルボン酸類；水；或いは、上記溶媒の混合溶媒であり得、好適には、アルコール類（特にメタノール又はエタノール）、酢酸、或いはそれらの混合溶媒である。

加水素分解に於て使用される触媒は、通常の接触還元反応に使用されるものであれば、特に限定はないが、例えば、パラジウム黒、パラジウム－炭素、水酸化パラジウム、水酸化パラジウム－炭素、ラネーニッケル、ロジウム－酸化アルミニウム、パラジウム－硫酸バリウム、酸化白金又は白金黒であり得、好適には、パラジウム－炭素である。

反応温度は、原料化合物、試薬等によって異なるが、通常－１０℃乃至１００℃であり、好適には０℃乃至８０℃である。

反応時間は、原料化合物、試薬、反応温度によって異なるが、通常、１時間乃至２４時間であり、好適には５時間乃至１２時間である。

反応終了後、本反応の目的化合物は常法に従って反応混合物から採取される。例えば、反応終了後、触媒をろ去した後、溶媒を留去するか、或は、反応終了後、触媒をろ去した後、反応液に水を加え、水と混和しない溶媒（例えばベンゼン、エーテル、酢酸エチル等）を加えて目的化合物を抽出した後、抽出した有機層を水洗し、無水硫酸マグネシウム等を用いて乾燥させた後、溶媒を留去することによって目的化合物が得られる。得られる目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈澱、クロマトグラフィーにより更に精製できる。

必須の反応（ｂ）である「保護されたアミノ基の保護基を除去する反応」は、一般に有機合成化学の技術において周知の方法に従い、以下の様に実施される。

アミノ基の保護基が、ホルミル基、アセチル基、ベンゾイル基、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、ｔ－ブトキシカルボニル基、２－トリメチルシリルエトキシカルボニル基、２－ブロモ－ｔ－ブトキシカルボニル基、２，２－ジブロモ－ｔ－ブトキシカルボニル基、ビニルオキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基、（１－フェニル）ベンジルオキシカルボニル基、９－アンスリルメチルオキシカルボニル基、ｐ－メトキシベンジルオキシカルボニル基又はｐ－ニトロベンジルオキシカルボニル基である場合には、不活性溶媒中又は水性溶媒中で酸で処理することにより除去することができる。尚、その際に、目的化合物を塩として得ることもできる。

使用される酸は、例えば、塩酸、硫酸、リン酸、臭化水素酸又はトリフルオロ酢酸であり得、好適には、塩酸、硫酸、臭化水素酸又はトリフルオロ酢酸である。

使用される溶媒は、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、例えば、ヘキサン、ヘプタン、リグロイン又は石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン又はキシレンのような芳香族炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン、クロロベンゼン又は

ジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン又はジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；酢酸メチル又は酢酸エチルのようなエステル類；メタノール、エタノール、プロパノール、２－プロパノール又はブタノールのようなアルコール類；ホルムアミド、N，N－ジメチルホルムアミド、N，N－ジメチルアセトアミド又はヘキサメチルリン酸トリアミドのようなアミド類；ジメチルスルホキシド又はスルホランのようなスルホキシド類；蟻酸又は酢酸のような脂肪酸類；或は水又は水と上記溶媒との混合溶媒を挙げることができるが、好適には、ハロゲン化炭化水素類、エーテル類、アルコール類、脂肪酸類又は水と上記溶媒との混合溶媒であり、さらに好適にはハロゲン化炭化水素類（特にジクロロメタン）、エーテル類（特にテトラヒドロフラン又はジオキサン）、脂肪酸類（特に酢酸）、アルコール類（特にメタノール又はエタノール）、或は、水又は水と上記溶媒との混合溶媒である。

反応温度は、原料化合物、溶媒又は使用される酸によって変化するが、通常－１０℃乃至１５０℃であり、好適には０℃乃至１００℃である。

反応時間は、原料化合物、溶媒又は使用される酸によって変化するが、通常５分乃至４８時間であり、好適には１０分乃至１５時間である。

反応終了後、本反応の目的化合物は常法に従って反応混合物から採取される。例えば、反応液中に析出した目的化合物をろ取するか、必要に応じ、適宜中和して、溶媒を留去し、乾燥させるか、又は、反応液を水に注いだり、必要に応じ適宜中和して、水と混和しない溶媒（例えばベンゼン、エーテル、酢酸エチル等）を加え抽出し、目的化合物を含む有機層を水洗後、無水硫酸マグネシウム等を用いて乾燥させ、溶媒を留去することによって目的化合物が得られる。得られる目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈澱又はクロマトグラフィー等によって更に精製できる。

アミノ基の保護基がアルカノイル類、アリールカルボニル類、アルコキシカルボニル類、アルケニルオキシカルボニル類、アリールジカルボニル類、アラルキル類又はアラルキルオキシカルボニル類である場合には、不活性溶媒中又は水性溶媒中で塩基で処理することにより除去することができる。

使用される塩基は、例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム又は炭酸リチウムのようなアルカリ金属炭酸塩類；炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム又は炭酸水素リチウムのようなアルカリ金属重炭酸塩類；水素化リチウム、水素化ナトリウム又は水素化カリウムのようなアルカリ金属水素化物類；水酸化ナトリウム、水酸化カリウム又は水酸化リチウムのようなアルカリ金属水酸化物類；ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウムｔ－ブトキシド又はリチウムメトキシドのようなアルカリ金属アルコキシド類；メチルメルカプタンナトリウム又はエチルメルカプタンナトリウムのようなメルカプタンアルカリ金属類；ヒドラジン、メチルアミン、ジメチルアミン、エチルアミン、トリエチルアミン、トリブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、Ｎ－メチルモルホリン、ピリジン、４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ）ピリジン、Ｎ，Ｎ－ジメチルアニリン、Ｎ，Ｎ－ジエチルアニリン、１，５－ジアザビシクロ［４．３．０］ノナ－５－エン、１，４－ジアザビシクロ［２．２．２］オクタン（ＤＡＢＣＯ）又は１，８－ジアザビシクロ［５．４．０］ウンデク－７－エン（ＤＢＵ）のような有機塩基類であり得、好適には、アルカリ金属炭酸塩類（特に炭酸ナトリウム又は炭酸カリウム）、アルカリ金属水酸化物類（特に水酸化ナトリウム又は水酸化カリウム）、アルカリ金属アルコキシド類（特にナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド又はカリウム－ｔ－ブトキシド）或は有機塩基類（特にヒドラジン又はメチルアミン）である。

使用される溶媒は、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、例えば、ヘキサン、ヘプタン、リグロイン又は石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン又はキシレンのような芳香族炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン、クロロベンゼン又は

ジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン又はジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；メタノール、エタノール、プロパノール、２－プロパノール又はブタノールのようなアルコール類；ホルムアミド、N，N－ジメチルホルムアミド、N，N－ジメチルアセトアミド又はヘキサメチルリン酸トリアミドのようなアミド類；ジメチルスルホキシド又はスルホランのようなスルホキシド類；又は水と上記溶媒との混合溶媒であり得、好適には、ハロゲン化炭化水素類、エーテル類、アルコール類、又は水と上記溶媒との混合溶媒であり、さらに好適にはエーテル類（特にテトラヒドロフラン又はジオキサン）、アルコール類（特にメタノール、エタノール）、又は水と上記溶媒との混合溶媒である。

反応温度は、原料化合物、溶媒又は使用される塩基によって変化するが、通常－１０℃乃至５０℃であり、好適には－５℃乃至１０℃である。

反応時間は、原料化合物、溶媒又は使用される塩基によって変化するが、通常５分間乃至２０時間であり、好適には１０分間乃至３時間である。

反応終了後、本反応の目的化合物は常法に従って反応混合物から採取される。例えば、反応液中に析出した目的化合物をろ取するか、又は必要に応じて酸で中和した後溶媒を留去し、或いは、反応液に水を注ぎ、水層のｐＨを調整して生じた析出物をろ取するか、又は水と混和しない溶媒（例えばベンゼン、エーテル、酢酸エチル等）を加え抽出し、目的化合物を含む有機層を水洗後、無水硫酸マグネシウム等で乾燥し、溶媒を留去することによって目的化合物が得られる。得られる目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈澱又はクロマトグラフィー等によって更に精製できる。

尚、アミノ基の保護基がｔ－ブトキシカルボニル基の場合には、特に不活性溶媒中で、シリル化合物又はルイス酸と処理することによっても除去することもできる。

使用されるシリル化合物としては、例えば、トリメチルシリルクロリド、トリメチルシリルイオダイド又はトリメチルシリルトリフルオロメタンスルホネートを挙げることができ、使用されるルイス酸としては、例えば塩化アルミニウム等を挙げることができる。

使用される溶媒は、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、例えば、ジクロロメタン、クロロホルム又は四塩化炭素のようなハロゲン化炭化水素類；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン又はジオキサンのようなエーテル類；或いは、アセトニトリルのようなニトリル類であり得、好適には、ハロゲン化炭化水素類（特にジクロロメタン又はクロロホルム）或いはニトリル類（特にアセトニトリル）である。

反応温度は、原料化合物、試薬又は溶媒等によって変化するが、通常－２０℃乃至１００℃であり、好適には０℃乃至５０℃である。

反応時間は、原料化合物、試薬、溶媒又は反応温度等によって変化するが、通常１０分乃至１０時間であり、好適には３０分乃至３時間である。

反応終了後、本反応の目的化合物は常法に従って反応混合物から採取される。例えば、溶媒を留去し、反応液に水を注ぎ、水層をアルカリ性にして析出物をろ取するか、又は水と混和しない溶媒（例えばベンゼン、エーテル、酢酸エチル等）を加え抽出し、目的化合物を含む有機層を水洗後、無水硫酸マグネシウム等で乾燥し、溶媒を留去することによって目的化合物が得られる。得られる目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈澱又はクロマトグラフィー等によって更に精製できる。

尚、アミノ基の保護基がアリルオキシカルボニル基の場合は、特に、アラルキル基等の場合の接触還元反応による除去方法と同様に除去することができる。即ちパラジウム、及びトリフェニルホスフィン又はニッケルテトラカルボニルを使用して除去す

ることができる。

アミノ基の保護基が、アラルキル基又はC_7-C_{11}アラルキルオキシカルボニル基である場合には、通常、不活性溶媒中で、還元剤と接触（好適には、触媒存在下に接触還元）させることにより除去する方法又は酸化剤を用いて除去する方法を挙げることができる。

接触還元による保護基の除去反応の場合に於て、使用される溶媒は、本反応に関与しないものであれば特に限定はないが、例えば、ヘキサン又はシクロヘキサンのような脂肪族炭化水素類；トルエン、ベンゼン又はキシレンのような芳香族炭化水素類；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン又はジオキサンのようなエーテル類；酢酸エチル又は酢酸プロピルのようなエステル類；メタノール、エタノール又は２－プロパノールのようなアルコール類；蟻酸又は酢酸のような脂肪酸類；或いは、これらの有機溶媒と水との混合溶媒であり得、好適には、脂肪族炭化水素類、芳香族炭化水素類、エーテル類、エステル類、アルコール類、脂肪酸類又はこれらの有機溶媒と水との混合溶媒であり、更に好適には、アルコール類（特にメタノール又はエタノール）、脂肪酸類（特に蟻酸又は酢酸）或いはこれらの有機溶媒と水との混合溶媒である。

使用される触媒は、通常の接触還元反応に使用されるものであれば、特に限定はないが、例えば、パラジウム－炭素、ラネーニッケル、ロジウム－酸化アルミニウム又はパラジウム－硫酸バリウムを挙げることができるが、好適には、パラジウム－炭素又はラネーニッケルである。

圧力は、特に限定はないが、通常１乃至１０気圧で行なわれ、好適には１気圧である。

反応温度は、原料化合物、溶媒又は使用される還元剤等によって変化するが、通常０℃乃至１００℃であり、好適には１０℃乃至５０℃である。

反応時間は、原料化合物、溶媒、使用される還元剤又は反応温度等によって変化するが、通常１５分乃至２４時間であり、好適には３０分乃至１２時間である。

反応終了後、本反応の目的化合物は常法に従って反応混合物から採取される。例えば、触媒をろ去した後溶媒を留去し、反応液に水を注ぎ、水層をアルカリ性にして析出物をろ取するか、又は水と混和しない溶媒（例えばベンゼン、エーテル、酢酸エチル等）を加え抽出し、目的化合物を含む有機層を水洗後、無水硫酸マグネシウム等で乾燥し、溶媒を留去することによって目的化合物が得られる。得られる目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈澱又はクロマトグラフィー等によって更に精製できる。

酸化による除去において使用される溶媒は、本反応に関与しないものであれば特に限定はないが、例えば、アセトンのようなケトン類；ジクロロメタン、クロロホルム又は四塩化炭素のようなハロゲン化炭化水素類；アセトニトリルのようなニトリル類；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン又はジオキサンのようなエーテル類；Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミド又はヘキサメチルホスホロトリアミドのようなアミド類；ジメチルスルホキシドのようなスルホキシド類；或いは、これらの有機溶媒と水との混合溶媒であり得、好適には、ケトン類、ハロゲン化炭化水素類、ニトリル類、エーテル類、アミド類、スルホキシド類或いはこれらの有機溶媒と水との混合溶媒であり、更に好適には、ケトン類（特にアセトン）、ハロゲン化炭化水素類（特にジクロロメタン）、ニトリル類（特にアセトニトリル）、アミド類（特にヘキサメチルホスホロトリアミド）、スルホキシド類（特にジメチルスルホキシド）或いはこれらの有機溶媒と水との混合溶媒である。

使用される酸化剤は、例えば、過硫酸カリウム、過硫酸ナトリウム、アンモニウムセリウムナイトレイト（ＣＡＮ）又は２，３－ジクロロ－５，６－ジシアノ－ｐ－ベンゾキノン（ＤＤＱ）であり得、好適には、ＣＡＮ又はＤＤＱである。

反応温度は、原料化合物、溶媒又は使用される酸化剤等によって変化するが、通常０℃乃至１５０℃であり、好適には１０℃乃至５０℃である。

反応時間は、化合物、溶媒又は使用される酸化剤等によって変化するが、通常１５分乃至２４時間であり、好適には３０分乃至１２時間である。

反応終了後、本反応の目的化合物は常法に従って反応混合物から採取される。例えば、酸化剤をろ去した後溶媒を留去し、反応液に水を注ぎ、水層をアルカリ性にして析出物をろ取するか、又は水と混和しない溶媒（例えばベンゼン、エーテル、酢酸エチル等）を加え抽出し、目的化合物を含む有機層を水洗後、無水硫酸マグネシウム等で乾燥し、溶媒を留去することによって目的化合物が得られる。得られる目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈澱又はクロマトグラフィー等によって更に精製できる。

必須の反応（ｃ）である「アミノ基のアセトイミドイル化」は、原料化合物を、不活性溶媒中、塩基存在下又は不存在下（好適には、塩基存在下）、エチルアセトイミデート又はエチルアセトイミデート塩酸塩（好適にはエチルアセトイミデート塩酸塩）と反応させることにより達成される。

反応（ｃ）で使用される溶媒は、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、例えば、ヘキサン、シクロヘキサン、ヘプタン、リグロイン又は石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン又はキシレンのような芳香族炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、１，２－ジクロロエタン、クロロベンゼン又はジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン又はジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；アセトン又はメチルエチルケトンのようなケトン類；ニトロメタンのようなニト

ロ化合物類；アセトニトリル又はイソブチロニトリルのようなニトリル類；メタノール、エタノール、プロパノール、２－プロパノール、ブタノール又はイソブタノールのようなアルコール類；ホルムアミド、N，N－ジメチルホルムアミド、N，N－ジメチルアセトアミド又はN－メチル－２－ピロリジノンのようなアミド類；或いは、ジメチルスルホキシド又はスルホランのようなスルホキシド類であり得、好適には、アルコール類（特にエタノール）である。

反応（ｃ）で使用される塩基は、例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム又は炭酸リチウムのようなアルカリ金属炭酸塩類；炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム又は炭酸水素リチウムのようなアルカリ金属重炭酸塩類；水酸化ナトリウム、水酸化カリウム又は水酸化リチウムのようなアルカリ金属水酸化物類；或いは、トリエチルアミン、トリブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N－メチルモルホリン、ピリジン、４－（N，N－ジメチルアミノ）ピリジン、N，N－ジメチルアニリン、N，N－ジエチルアニリン、１，５－ジアザビシクロ［４．３．０］ノナ－５－エン、１，４－ジアザビシクロ［２．２．２］オクタン（DABCO）又は１，８－ジアザビシクロ［５．４．０］ウンデク－７－エン（DBU）のような有機塩基類であり得、好適には、アルカリ金属炭酸塩類（炭酸ナトリウム又は炭酸カリウム）或いは有機塩基類（特にトリエチルアミン）である。

反応温度は、原料化合物、試薬等によって異なるが、通常－１０℃乃至１００℃であり、好適には０℃乃至５０℃である。

反応時間は、原料化合物、試薬、反応温度によって異なるが、通常１時間乃至４８時間であり、好適には５時間乃至１５時間である。

反応終了後、本反応の目的化合物は常法に従って反応混合物から採取される。例えば、反応終了後、溶媒を留去することにより、或は、反応終了後、反応液に水を加え、水と混和しない溶媒（例えばベンゼン、エーテル、酢酸エチル等）を加えて目的化合

物を抽出した後、抽出した有機層を水洗し、無水硫酸マグネシウム等を用いて乾燥させた後、溶媒を留去することによって目的化合物が得られる。得られる目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈澱、クロマトグラフィーにより更に精製できる。

所望の反応（ｄ）である「エステルの加水分解反応」は、一般に有機合成化学の技術において周知の方法に従い、原料化合物を、不活性溶媒中又は溶媒不存在下、酸又は塩基存在下、加水分解することにより達成されるが、酸による加水分解がより好ましい。

使用される溶媒は、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、例えば、メタノール、エタノール、プロパノール、２－プロパノール、ブタノール又はイソブタノールのようなアルコール類及び水の混合溶媒であり得、好適には含水メタノール又は含水エタノールである。

使用される酸は、例えば、塩酸、臭化水素酸、沃化水素酸、硝酸、過塩素酸、硫酸又は燐酸等の鉱酸；メタンスルホン酸、トリフルオロメタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸又はｐ－トルエンスルホン酸のようなスルホン酸；或は、フマール酸、コハク酸、クエン酸、酒石酸、蓚酸又はマレイン酸等のカルボン酸塩であり得、好適には鉱酸（特に塩酸）である。

使用される塩基は、例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム又は炭酸リチウムのようなアルカリ金属炭酸塩類；炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム又は炭酸水素リチウムのようなアルカリ金属重炭酸塩類；或は、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム又は水酸化リチウムのようなアルカリ金属水酸化物類であり得、好適には水酸化ナトリウムである。

反応温度は、原料化合物、試薬等によって異なるが、酸を用いた反応では、通常、

０℃乃至１５０℃（好適には５０℃乃至１００℃）であり、塩基を用いた反応では、通常、－１０℃乃至５０℃（好適には－５℃乃至１０℃）である。

反応時間は、原料化合物、試薬、反応温度によって異なるが、酸を用いた反応では、通常、通常３０分間乃至４８時間（好適には３時間乃至１０時間）であり、塩基を用いた反応では、通常５分間乃至１０時間（好適には１０分間乃至３時間）である。

反応終了後、本工程の目的化合物は常法に従って反応混合物から採取される。例えば、反応終了後、溶媒を留去することにより、或いは、反応終了後、酸（例えば塩酸）を用いて反応液を酸性とし、析出する目的化合物をろ取するか、又は水と混和しない溶媒（例えばベンゼン、エーテル、酢酸エチル等）を加えて目的化合物を抽出し、抽出した有機層を水洗し、無水硫酸マグネシウム等を用いて乾燥させた後、溶媒を留去することによって目的化合物が得られる。尚、反応終了後、水性溶媒中、炭酸ガスを通じるか或いは炭酸ナトリウム又は炭酸カリウムを加えることにより、目的化合物の炭酸塩を得ることもできる。得られる目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈殿、クロマトグラフィーにより更に精製することができる。

所望の反応（ｅ）である「保護された水酸基の保護基を除去する反応」は、例えば、プロテクティブ・グループス・イン・オーガニック・シンセシス，第３版，Ｔ．Ｗ．グリーン・アンド・Ｐ．Ｇ．Ｍ．ワッツ，ジョン・ワイリー・アンド・サンズ・インク［Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd edition, T.W.Greene & P.G.M.Wuts; John Wiley & Sons,Inc.］に記載される方法に従い行うことができる。

水酸基の保護基が、ホルミル基、アセチル基、ベンゾイル基、テトラヒドロピラン－２－イル基、３－ブロモテトラヒドロピラン－２－イル基、４－メトキシテトラヒドロピラン－４－イル基、テトラヒドロチオピラン－２－イル基、４－メトキシテトラヒドロチオピラン－４－イル基、テトラヒドロフラン－２－イル基、テトラヒドロチオフラン－２－イル基、メトキシメチル基、１，１－ジメチル－１－メトキシメチ

ル基、エトキシメチル基、プロポキシメチル基、イソプロポキシメチル基、ブトキシメチル基、ｔ－ブトキシメチル基、２－メトキシエトキシメチル基、２，２，２－トリクロロエトキシメチル基、ビス（２－クロロエトキシ）メチル基、１－エトキシエチル基、１－（イソプロポキシ）エチル基、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、ｔ－ブトキシカルボニル基、２－トリメチルシリルエトキシカルボニル基、２－ブロモ－ｔ－ブトキシカルボニル基、２，２－ジブロモ－ｔ－ブトキシカルボニル基、ビニルオキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基、（１－フェニル）ベンジルオキシカルボニル基、９－アンスリルメチルオキシカルボニル基、ｐ－メトキシベンジルオキシカルボニル基又はｐ－ニトロベンジルオキシカルボニル基である場合には、不活性溶媒中又は水性溶媒中で酸で処理することにより除去することができる。

使用される酸は、例えば、塩酸、硫酸、リン酸、臭化水素酸又はトリフルオロ酢酸のような酸であり得、好適には、塩酸、硫酸、臭化水素酸又はトリフルオロ酢酸である。

使用される溶媒は、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、例えば、ヘキサン、ヘプタン、リグロイン又は石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン又はキシレンのような芳香族炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン、クロロベンゼン又はジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン又はジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；酢酸メチル又は酢酸エチルのようなエステル類；メタノール、エタノール、プロパノール、２－プロパノール又はブタノールのようなアルコール類；ホルムアミド、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミド又はヘキサメチルリン酸トリアミドのようなアミド類；ジメチルスルホキシド又はスルホランのようなスルホキシド類；蟻酸又は酢酸のような脂肪酸類；或は水又は水と上記溶媒との混合溶媒であり得、好適には、ハロゲン化炭化

水素類、エーテル類、エステル類、アルコール類、脂肪酸類又は水と上記溶媒との混合溶媒であり、さらに好適にはハロゲン化炭化水素類（特にジクロロメタン）、エーテル類（特にテトラヒドロフラン又はジオキサン）、エステル類（特に酢酸エチル）、脂肪酸類（特に酢酸）或は水又は水と上記溶媒との混合溶媒である。

反応温度は原料化合物、溶媒又は使用される酸によって変化するが、通常－１０℃乃至１５０℃であり、好適には０℃乃至６０℃である。

反応時間は原料化合物、溶媒又は使用される酸によって変化するが、通常５分乃至２０時間であり、好適には１０分乃至１２時間である。

反応終了後、本工程の目的化合物は常法に従って反応混合物から採取される。例えば、反応終了後、反応液を適宜中和し、溶媒を留去し、反応液に水を注ぎ、水と混和しない溶媒（例えばベンゼン、エーテル、酢酸エチル等）を加え抽出した後、目的化合物を含む有機層を水洗し、無水硫酸マグネシウム等を用いて乾燥させた後、溶媒を留去することによって目的化合物が得られる。得られる目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈澱又はクロマトグラフィー等によって更に精製できる。

水酸基の保護基がアルカノイル類、カルボキシ化アルカノイル類、ハロゲノアルカノイル類、アルコキシアルカノイル類、不飽和アルカノイル類、アリールカルボニル類、ハロゲノアリールカルボニル類、アルキル化アリールカルボニル類、カルボキシ化アリールカルボニル類、ニトロ化アリールカルボニル類、アルコキシカルボニル化アリールカルボニル類又はアリール化アリールカルボニル類である場合には、不活性溶媒中又は水性溶媒中で塩基で処理することにより除去することができる。

使用される塩基は、例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム又は炭酸リチウムのようなアルカリ金属炭酸塩類；炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム又は炭酸水素リチウムのようなアルカリ金属重炭酸塩類；水素化リチウム、水素化ナトリウム又は水

素化カリウムのようなアルカリ金属水素化物類；水酸化ナトリウム、水酸化カリウム又は水酸化リチウムのようなアルカリ金属水酸化物類；ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウムｔ－ブトキシド又はリチウムメトキシドのようなアルカリ金属アルコキシド類；メチルメルカプタンナトリウム又はエチルメルカプタンナトリウムのようなメルカプタンアルカリ金属類；ヒドラジン、メチルアミン、ジメチルアミン、エチルアミン、トリエチルアミン、トリブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、Ｎ－メチルモルホリン、ピリジン、４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ）ピリジン、Ｎ，Ｎ－ジメチルアニリン、Ｎ，Ｎ－ジエチルアニリン、１，５－ジアザビシクロ［４．３．０］ノナ－５－エン、１，４－ジアザビシクロ［２．２．２］オクタン（ＤＡＢＣＯ）又は１，８－ジアザビシクロ［５．４．０］ウンデク－７－エン（ＤＢＵ）のような有機塩基類であり得、好適には、アルカリ金属炭酸塩類（特に炭酸ナトリウム又は炭酸カリウム）、アルカリ金属水酸化物類（特に水酸化ナトリウム又は水酸化カリウム）、アルカリ金属アルコキシド類（特にナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド又はカリウム－ｔ－ブトキシド）或は有機塩基類（特にヒドラジン又はメチルアミン）である。

使用される溶媒は、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、例えば、ヘキサン、ヘプタン、リグロイン又は石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン又はキシレンのような芳香族炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン、クロロベンゼン又はジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン又はジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；メタノール、エタノール、プロパノール、２－プロパノール又はブタノールのようなアルコール類；ホルムアミド、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミド又はヘキサメチルリン酸トリアミドのようなアミド類；ジメチルスルホキシド又はスルホランのようなスルホキシド類；又は水と上記溶媒との混合溶媒であり得、好適には、ハロゲン化炭化水素類、エーテル類、アルコール類、又は水と上記溶媒との混合溶媒であり、さらに好適

にはエーテル類（特にテトラヒドロフラン又はジオキサン）、アルコール類（特にメタノール、エタノール）、又は水と上記溶媒との混合溶媒である。

反応温度は原料化合物、溶媒又は使用される塩基によって変化するが、通常－１０℃乃至１５０℃であり、好適には０℃乃至５０℃である。

反応時間は原料化合物、溶媒又は使用される塩基によって変化するが、通常５０分間乃至２０時間であり、好適には１０分間乃至５時間である。

反応終了後、本工程の目的化合物は常法に従って反応混合物から採取される。例えば、反応終了後、溶媒を留去し、反応液に水を注いだ後、水と混和しない溶媒（例えばベンゼン、エーテル、酢酸エチル等）を加え抽出し、目的化合物を含む有機層を水洗した後、無水硫酸マグネシウム等を用いて乾燥させ、溶媒を留去することによって目的化合物が得られる。得られる目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈澱又はクロマトグラフィー等によって更に精製できる。

水酸基の保護基が、アラルキル基又はアラルキルオキシカルボニル基である場合には、通常、不活性溶媒中で、還元剤と接触（好適には、触媒存在下に接触還元）させることにより除去する方法又は酸化剤を用いて除去する方法が好適である。

接触還元による保護基の除去反応の場合において、使用される溶媒は、本反応に関与しないものであれば特に限定はないが、例えば、ヘキサン又はシクロヘキサンのような脂肪族炭化水素類；トルエン、ベンゼン又はキシレンのような芳香族炭化水素類；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン又はジオキサンのようなエーテル類；酢酸エチル又は酢酸プロピルのようなエステル類；メタノール、エタノール又は２－プロパノールのようなアルコール類；蟻酸又は酢酸のような脂肪酸類；或いは、これらの有機溶媒と水との混合溶媒であり得、好適には、脂肪族炭化水素類、芳香族炭化水素類、エーテル類、エステル類、アルコール類、脂肪酸類又はこれらの有機溶媒と水

との混合溶媒であり、更に好適には、アルコール類（特にメタノール又はエタノール）、脂肪酸類（特に蟻酸又は酢酸）、又はこれらの有機溶媒と水との混合溶媒である。

使用される触媒は、通常の接触還元反応に使用されるものであれば、特に限定はないが、例えば、パラジウムー炭素、ラネーニッケル、ロジウムー酸化アルミニウム又はパラジウムー硫酸バリウムであり得、好適には、パラジウムー炭素又はラネーニッケルである。

圧力は、特に限定はないが、通常１乃至１０気圧で行なわれ、好適には１気圧である。

反応温度は、原料化合物、溶媒又は使用される還元剤等によって変化するが、通常０℃乃至１００℃であり、好適には１０℃乃至５０℃である。

反応時間は、原料化合物、溶媒、使用される還元剤又は反応温度等によって変化するが、通常１５分乃至１０時間であり、好適には３０分乃至３時間である。

反応終了後、本工程の目的化合物は常法に従って反応混合物から採取される。例えば、触媒をろ去した後溶媒を留去し、水と混和しない溶媒（例えばベンゼン、エーテル、酢酸エチル等）を加え抽出し、目的化合物を含む有機層を水洗した後、無水硫酸マグネシウム等を用いて乾燥させ、溶媒を留去することによって目的化合物が得られる。得られる目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈澱又はクロマトグラフィー等によって更に精製できる。

酸化による除去において使用される溶媒は、本反応に関与しないものであれば特に限定はないが、例えば、アセトンのようなケトン類；ジクロロメタン、クロロホルム又は四塩化炭素のようなハロゲン化炭化水素類；アセトニトリルのようなニトリル類；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン又はジオキサンのようなエーテル類；N, Ｎ－ジメチルホルムアミド、Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミド又はヘキサメチルホスホロトリアミドのようなアミド類；ジメチルスルホキシドのようなスルホキシド類；又はこれらの有機溶媒と水との混合溶媒であり得、好適には、ケトン類、ハロゲン化炭化水素類、ニトリル類、エーテル類、アミド類、スルホキシド類、又はこれらの有機溶媒と水との混合溶媒であり、更に好適には、ケトン類（特にアセトン）、ハロゲン化炭化水素類（特にジクロロメタン）、ニトリル類（特にアセトニトリル）、アミド類（特にヘキサメチルホスホロトリアミド）、スルホキシド類（特にジメチルスルホキシド）又はこれらの有機溶媒と水との混合溶媒である。

使用される酸化剤は、例えば、過硫酸カリウム、過硫酸ナトリウム、アンモニウムセリウムナイトレイト（ＣＡＮ）又は２，３－ジクロロ－５，６－ジシアノ－ｐ－ベンゾキノン（ＤＤＱ）であり得、好適には、ＣＡＮ又はＤＤＱである。

反応温度は原料化合物、溶媒又は使用される酸化剤等によって変化するが、通常０℃乃至１５０℃であり、好適には１０℃乃至５０℃である。

反応時間は化合物、溶媒又は使用される酸化剤等によって変化するが、通常１５分乃至２４時間であり、好適には３０分乃至５時間である。

反応終了後、本工程の目的化合物は常法に従って反応混合物から採取される。例えば、酸化剤をろ去した後溶媒を留去し、水と混和しない溶媒（例えばベンゼン、エーテル、酢酸エチル等）を加え抽出し、目的化合物を含む有機層を水洗した後、無水硫酸マグネシウム等を用いて乾燥させ、溶媒を留去することによって目的化合物が得られる。得られる目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈澱又はクロマトグラフィー等によって更に精製できる。

水酸基の保護基が、シリル類である場合には、通常、不活性溶媒中で、弗素アニオンを生成する化合物と反応させさせることにより除去する方法が好適である。

使用される溶媒は、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、例えば、ヘキサン、シクロヘキサン、ヘプタン、リグロイン又は石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン又はキシレンのような芳香族炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、１，２－ジクロロエタン、クロロベンゼン又はジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；或は、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン又はジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類であり得、好適にはエーテル類（好適にはテトラヒドロフラン）である。

使用される弗素アニオンを生成する化合物は、例えば、弗化テトラブチルアンモニウム、弗化水素酸、弗化水素酸－ピリジン又は弗化カリウムであり得、好適には弗化テトラブチルアンモニウムである。

反応温度は原料化合物、試薬等によって異なるが、通常－５０℃乃至１００℃であり、好適には－１０℃乃至５０℃である。

反応時間は原料化合物、試薬、反応温度によって異なるが、通常５分間乃至１２時間であり、好適には１０分間乃至１時間である。

反応終了後、本工程の目的化合物は常法に従って反応混合物から採取される。例えば、反応終了後、反応液に水を加え、水と混和しない溶媒（例えばベンゼン、エーテル、酢酸エチル等）を加えて目的化合物を抽出した後、抽出した有機層を水洗し、無水硫酸マグネシウム等を用いて乾燥させた後、溶媒を留去することによって目的化合物が得られる。得られる目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈澱、クロマトグラフィーにより更に精製できる。

Ｂ法は、Ａ法に於ける中間体化合物である、一般式（Ｖａ）、（Ｖｂ）、（Ｖｃ）又は

（Ｖｄ）を有する化合物を、別途製造する方法である。

第Ｂ１工程は、化合物（Ｖ）に於いてR^3が水素原子である、一般式（Ｖａ）を有する化合物を製造する工程であり、一般式（ＶＩ）を有する化合物を、
（１）不活性溶媒中、モレキュラーシーブス（好適には粉末モレキュラーシーブス５Ａ）存在下又は不存在下（好適には存在下）、一般式（ＩＶａ）を有する化合物と縮合させた後、
（２）得られた中間体化合物を、不活性溶媒中、還元剤を用いて還元させることにより達成される。

第Ｂ１（１）工程で使用される溶媒は、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、例えば、ヘキサン、ヘプタン、リグロイン又は石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン又はキシレンのような芳香族炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン、クロロベンゼン又はジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン又はジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；酢酸メチル又は酢酸エチルのようなエステル類；メタノール、エタノール、プロパノール、２－プロパノール又はブタノールのようなアルコール類；ホルムアミド、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミド又はヘキサメチルリン酸トリアミドのようなアミド類；ジメチルスルホキシド又はスルホランのようなスルホキシド類であり得、好適には、ハロゲン化炭化水素類、エーテル類又は芳香族炭化水素類であり、更に好適には、エーテル類又は芳香族炭化水素類であり、より更に好適には、芳香族炭化水素類（特にベンゼン又はトルエン）である。

反応温度は原料化合物、溶媒又は使用される酸によって変化するが、通常０℃乃至１５０℃であり、好適には５０℃乃至１００℃である。

反応時間は原料化合物、溶媒又は使用される酸によって変化するが、通常５分乃至２０時間であり、好適には１０分乃至１２時間である。

反応終了後、本工程の目的化合物は常法に従って反応混合物から採取される。例えば、反応終了後、溶媒を留去し、反応液に水を注いだ後、水と混和しない溶媒（例えばベンゼン、エーテル、酢酸エチル等）を加えて目的化合物を抽出し、抽出液を水洗した後、無水硫酸マグネシウム等を用いて乾燥させ、溶媒を留去することによって目的化合物が得られる。得られる目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈澱又はクロマトグラフィー等によって更に精製できる。尚、本工程により得られる中間体化合物は、特に精製することなく次工程に用いることもできる。

第Ｂ１（2）工程で使用される溶媒は、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、例えば、ヘキサン、ヘプタン、リグロイン又は石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン又はキシレンのような芳香族炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン、クロロベンゼン又はジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン又はジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；メタノール、エタノール、プロパノール、２－プロパノール又はブタノールのようなアルコール類；或いは上記溶媒の混合溶媒であり得、好適には、ハロゲン化炭化水素類、エーテル類、アルコール類又はそれらの混合溶媒であり、更に好適にはアルコール類（特に、メタノール又はエタノール）である。

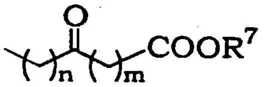
使用される還元剤は、水素化リチウムアルミニウム若しくは水素化ジイソブチルアルミニウム等のような水素化アルミニウム化合物、水素化硼素ナトリウム又はジボラン等であり得、好適には水素化硼素ナトリウムである。尚、還元剤として水素化硼素ナトリウムを用いる場合、塩化セリウムを触媒として用いることができる。

反応温度は原料化合物、溶媒又は使用される酸によって変化するが、通常－５０℃乃至５０℃であり、好適には０℃乃至３０℃である。

反応時間は原料化合物、溶媒又は使用される酸によって変化するが、通常５分乃至２０時間であり、好適には１０分乃至１２時間である。

反応終了後、本工程の目的化合物は常法に従って反応混合物から採取される。例えば、反応終了後、溶媒を留去したり、反応液を氷水に注いだ後、水と混和しない溶媒（例えばベンゼン、エーテル、酢酸エチル等）を加えて抽出し、抽出液を水洗した後、無水硫酸マグネシウム等を用いて乾燥させ、溶媒を留去することによって目的化合物が得られる。得られる目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈澱又はクロマトグラフィー等によって更に精製できる。

第Ｂ２工程は、化合物（Ｖ）に於いて、R^3が、C_1－C_6アルキル基；保護された水酸基若しくは（C_1－C_6アルコキシ）カルボニル基で置換されたC_1－C_6アルキル基；一般式



(II)

（式中、R^7、ｍ及びｎは、前述したものと同意義を示す。）を有する基；C_7－C_{15}アラルキル基；C_1－C_6アルキルスルホニル基；又は、（C_1－C_6アルコキシ）カルボニル基で置換されたC_1－C_6アルキルスルホニル基である、一般式（Ｖｂ）を有する化合物を製造する工程であり、化合物（Ｖａ）を、不活性溶媒中、塩基存在下又は不存在下（好適には塩基存在下）、一般式（ＶＩＩ）を有する化合物と反応させることにより達成される。

使用される溶媒は、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特

に限定はないが、例えば、ヘキサン、シクロヘキサン、ヘプタン、リグロイン又は石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン又はキシレンのような芳香族炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、１，２－ジクロロエタン、クロロベンゼン又はジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン又はジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；アセトン又はメチルエチルケトンのようなケトン類；ニトロメタンのようなニトロ化合物類；アセトニトリル又はイソブチロニトリルのようなニトリル類；ホルムアミド、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミド又はＮ－メチル－２－ピロリジノンのようなアミド類；或いは、ジメチルスルホキシド又はスルホランのようなスルホキシド類であり得、好適には、ハロゲン化炭化水素類（特にジクロロメタン）、エーテル類（ジエチルエーテル若しくはテトラヒドロフラン）又はアミド類（特にＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド）である。

使用される塩基は、例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム又は炭酸リチウムのようなアルカリ金属炭酸塩類；炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム又は炭酸水素リチウムのようなアルカリ金属重炭酸塩類；水素化リチウム、水素化ナトリウム又は水素化カリウムのようなアルカリ金属水素化物類；水酸化ナトリウム、水酸化カリウム又は水酸化リチウムのようなアルカリ金属水酸化物類；ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウムｔ－ブトキシド又はリチウムメトキシドのようなアルカリ金属アルコキシド類；メチルアミン、ジメチルアミン、エチルアミン、トリエチルアミン、トリブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、Ｎ－メチルモルホリン、ピリジン、４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ）ピリジン、Ｎ，Ｎ－ジメチルアニリン、Ｎ，Ｎ－ジエチルアニリン、１，５－ジアザビシクロ［４．３．０］ノナー５－エン、１，４－ジアザビシクロ［２．２．２］オクタン（ＤＡＢＣＯ）又は１，８－ジアザビシクロ［５．４．０］ウンデクー７－エン（ＤＢＵ）のような有機塩基類であり得、好適には、アルカリ金属炭酸塩類（特に炭酸ナトリウム又は炭酸カリウム）、アルカリ金属重炭酸塩類（特に炭酸水素ナトリウム又は炭酸水素カリウム）或いはアルカリ

金属水素化物類（特に水素化リチウム又は水素化ナトリウム）である。

反応温度は原料化合物、試薬等によって異なるが、通常－１０℃乃至１００℃であり、好適には０℃乃至５０℃である。

反応時間は原料化合物、試薬、反応温度によって異なるが、通常１０分間乃至２４時間であり、好適には１時間乃至１２時間である。

反応終了後、本工程の目的化合物は常法に従って反応混合物から採取される。例えば、反応終了後、反応液に水を加え、水と混和しない溶媒（例えばベンゼン、エーテル、酢酸エチル等）を加えて目的化合物を抽出した後、抽出した有機層を水洗し、無水硫酸マグネシウム等を用いて乾燥させた後、溶媒を留去することによって目的化合物が得られる。得られる目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈澱、クロマトグラフィーにより更に精製できる。

第Ｂ３工程は、化合物（Ｖ）に於いて、R^3が、C_1-C_6アルキル基又はC_7-C_{15}アラルキル基である、一般式（Ｖｃ）を有する化合物を製造する工程であり、化合物（Ｖａ）を、不活性溶媒中、酢酸及びシアン化３水素化ホウ素ナトリウム又は水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム存在下、一般式（ＶＩＩＩ）を有する化合物と反応させることにより達成される。

使用される溶媒は、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、例えば、ヘキサン、シクロヘキサン、ヘプタン、リグロイン又は石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン又はキシレンのような芳香族炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、１，２－ジクロロエタン、クロロベンゼン又はジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン又はジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；メタノー

ル、エタノール、プロパノール、２－プロパノール、ブタノール又はイソブタノールのようなアルコール類；ホルムアミド、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミド又はＮ－メチル－２－ピロリジノンのようなアミド類；ジメチルスルホキシド又はスルホランのようなスルホキシド類；或は上記有機溶媒の混合溶媒であり得、好適には、ハロゲン化炭化水素類（特にジクロロメタン）、アルコール類（メタノール又はエタノール）或いはそれらの混合溶媒（特にジクロロメタン及びメタノールの混合溶媒）である。

反応温度は原料化合物、試薬等によって異なるが、通常－１０℃乃至１５０℃であり、好適には０℃乃至１００℃である。

反応時間は原料化合物、試薬、反応温度によって異なるが、通常１０分間乃至２４時間であり、好適には１時間乃至１２時間である。

反応終了後、本工程の目的化合物は常法に従って反応混合物から採取される。例えば、反応終了後、反応液に水を加え、水と混和しない溶媒（例えばベンゼン、エーテル、酢酸エチル等）を加えて目的化合物を抽出した後、抽出した有機層を水洗し、無水硫酸マグネシウム等を用いて乾燥させた後、溶媒を留去することによって目的化合物が得られる。得られる目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈澱、クロマトグラフィーにより更に精製できる。

第Ｂ４工程は、化合物（Ｖ）に於いてR^3がC_1-C_6アルカノイル基又は保護された水酸基で置換されたC_2-C_6アルカノイル基である、一般式（Ｖｄ）を有する化合物を製造する工程であり、化合物（Ｖａ）を、

（１）不活性溶媒中、塩基存在下又は不存在下（好適には塩基存在下）、一般式（ⅠＸ）又は（Ｘ）を有する化合物と反応させた後、

所望に応じて、

（２）上記（１）で得られた化合物の、水酸基の保護基を除去することにより達成さ

れる。

第Ｂ４（１）工程に於いて使用される溶媒は、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、例えば、ヘキサン、シクロヘキサン、ヘプタン、リグロイン又は石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン又はキシレンのような芳香族炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、１，２－ジクロロエタン、クロロベンゼン又はジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン又はジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；アセトン又はメチルエチルケトンのようなケトン類；ニトロメタンのようなニトロ化合物類；アセトニトリル又はイソブチロニトリルのようなニトリル類；ホルムアミド、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミド又はＮ－メチル－２－ピロリジノンのようなアミド類；或いは、ジメチルスルホキシド又はスルホランのようなスルホキシド類であり得、好適には、ハロゲン化炭化水素類（特にジクロロメタン）又はエーテル類（ジエチルエーテル若しくはテトラヒドロフラン）である。

使用される塩基は、例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム又は炭酸リチウムのようなアルカリ金属炭酸塩類；炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム又は炭酸水素リチウムのようなアルカリ金属重炭酸塩類；水酸化ナトリウム、水酸化カリウム又は水酸化リチウムのようなアルカリ金属水酸化物類；メチルアミン、ジメチルアミン、エチルアミン、トリエチルアミン、トリブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、Ｎ－メチルモルホリン、ピリジン、４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ）ピリジン、Ｎ，Ｎ－ジメチルアニリン、Ｎ，Ｎ－ジエチルアニリン、１，５－ジアザビシクロ［４．３．０］ノナ－５－エン、１，４－ジアザビシクロ［２．２．２］オクタン（ＤＡＢＣＯ）又は１，８－ジアザビシクロ［５．４．０］ウンデク－７－エン（ＤＢＵ）のような有機塩基類であり得、好適には、アルカリ金属炭酸塩類（特に炭酸ナトリウム又は炭酸カリウム）、アルカリ金属重炭酸塩類（特に炭酸水素ナトリウム又は炭酸水素カリウム）或いは有機塩基類（特に、トリエチルアミン、ピリジン又は４－（Ｎ， Ｎ－ジメチルアミノ）ピリジン）である。

反応温度は原料化合物、試薬等によって異なるが、通常－１０℃乃至１００℃であり、好適には０℃乃至５０℃である。

反応時間は原料化合物、試薬、反応温度によって異なるが、通常１０分間乃至２４時間であり、好適には１時間乃至１２時間である。

反応終了後、本工程の目的化合物は常法に従って反応混合物から採取される。例えば、反応終了後、反応液に水を加え、水と混和しない溶媒（例えばベンゼン、エーテル、酢酸エチル等）を加えて目的化合物を抽出した後、抽出した有機層を水洗し、無水硫酸マグネシウム等を用いて乾燥させた後、溶媒を留去することによって目的化合物が得られる。得られる目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈澱、クロマトグラフィーにより更に精製できる。

第Ｂ４（２）工程に於いて、水酸基の保護基の除去については、第Ａ２工程の反応（ｅ）と同様の条件下で行うことができる。

Ｃ法は、Ａ法に於ける中間体化合物である、化合物（Ｖ）を、別途製造する方法である。

第Ｃ１工程は、化合物（Ｖ）を製造する工程であり、一般式（ＸＩ）を有する化合物を、不活性溶媒中、パラジウム触媒及びホスフィン類存在下、化合物（ＩＶ）と縮合させることにより達成される。

使用される溶媒は、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、例えば、ヘキサン、シクロヘキサン、ヘプタン、リグロイン又は石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン又はキシレンのような芳

香族炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、１，２－ジクロロエタン、クロロベンゼン又はジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン又はジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；或いは、アセトニトリル又はイソブチロニトリルのようなニトリル類であり得、好適にはエーテル類（特にテトラヒドロフラン）である。

使用されるパラジウム触媒は、例えば、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウムクロロホルム錯体、ビス（ジベンジリデンアセトン）パラジウム、酢酸パラジウム又はパイアリルパラジウムクロリド２量体であり得、好適には、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウムクロロホルム錯体である。

使用されるホスフィン類は、例えば、トリメチルホスフィン、トリエチルホスフィン、トリプロピルホスフィン、トリブチルホスフィン、トリペンチルホスフィン又はトリヘキシルホスフィン等のトリC_1-C_6アルキルホスフィン；トリフェニルホスフィン、トリインデニルホスフィン又はトリナフチルホスフィン等のトリC_6-C_{10}アリールホスフィン；或はトリルジフェニルホスフィン、トリトリルホスフィン、トリメシチルホスフィン、トリブチルフェニルホスフィン又はトリ－６－エチル－２－ナフチルホスフィン等の、C_1-C_4アルキルを置換基として有してもよいトリC_6-C_{10}アリールホスフィンであり得、好適にはトリC_1-C_6アルキルホスフィン類（特にトリメチルホスフィン、トリエチルホスフィン、トリプロピルホスフィン又はトリブチルホスフィン、）又はトリC_6-C_{10}アリールホスフィン（特にトリフェニルホスフィン、トリインデニルホスフィン又はトリナフチルホスフィン）であり、更に好適には、トリブチルホスフィン又はトリフェニルホスフィンであり、特に好適にはトリフェニルホスフィンである。

反応温度は原料化合物、試薬等によって異なるが、通常－１０℃乃至１００℃であり、好適には０℃乃至５０℃である。

反応時間は原料化合物、試薬、反応温度によって異なるが、通常１０分間乃至１０時間であり、好適には３０分間乃至５時間である。

反応終了後、本工程の目的化合物は常法に従って反応混合物から採取される。例えば、反応終了後、溶媒を留去することによって目的化合物が得られる。得られる目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈澱、クロマトグラフィーにより更に精製できる。

Ｄ法は、Ａ法に於ける中間体化合物である、化合物（Ｖ）を、別途製造する方法である。

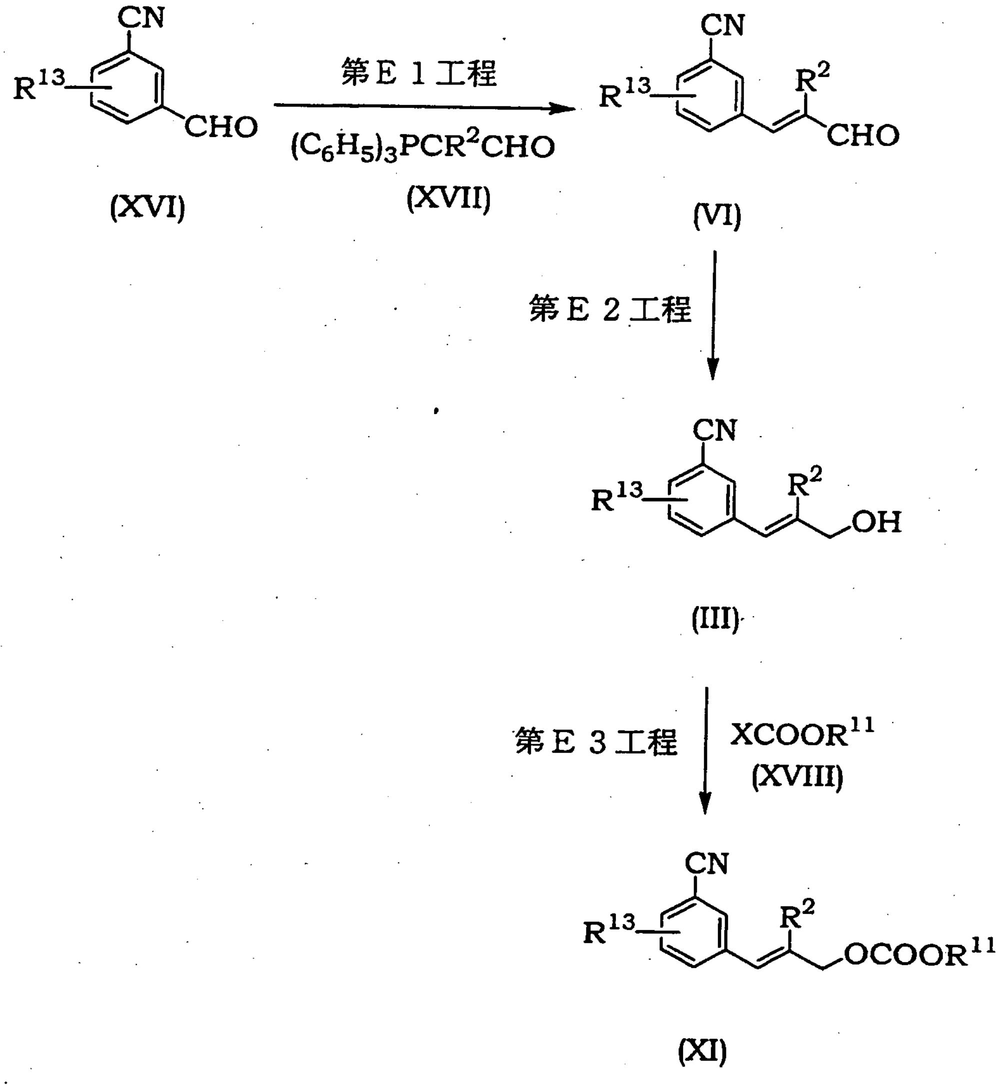
第Ｄ１工程は、一般式（ＸＩＩＩ）を有する化合物を製造する工程であり、化合物（ＩＩＩ）を、不活性溶媒中、ホスフィン類及びアゾ化合物存在下、一般式（ＸＩＩ）を有する化合物と縮合させることにより達成され、第Ａ１工程と同様の条件下で行なわれる。

第Ｄ２工程は、一般式（ＸＩＶ）を有する化合物を製造する工程であり、化合物（ＸＩＩＩ）の水酸基の保護基を除去することにより達成され、第Ａ２工程の反応（ｅ）と同様の条件下で行うことができる。

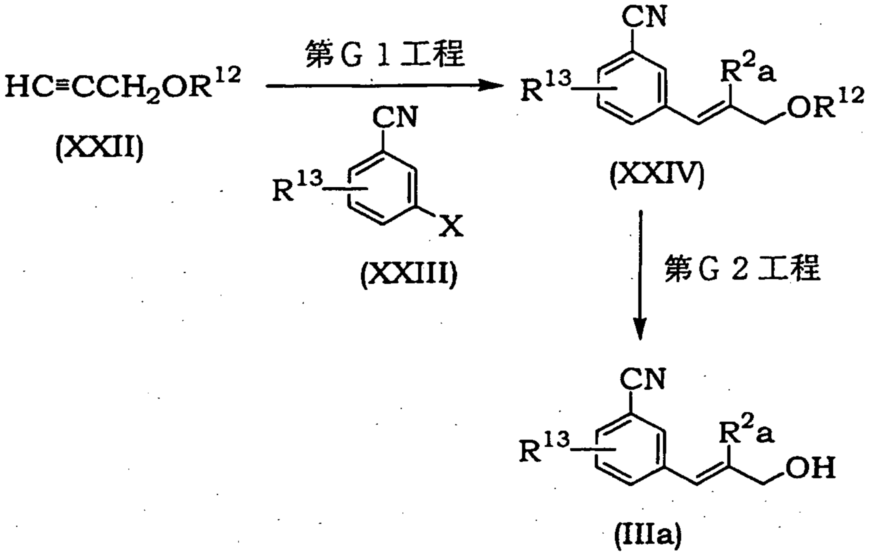
第Ｄ３工程は、化合物（Ｖ）を製造する工程であり、化合物（ＸＩＶ）を、不活性溶媒中、ホスフィン類及びアゾ化合物存在下、一般式（ＸＶ）を有する化合物と縮合させることにより達成され、第Ａ１工程と同様の条件下で行なわれる。

本発明の原料化合物である、化合物（ＩＩＩ）、（ＩＶ）、（ＩＶａ）、（ＶＩ）、（ＸＩ）又は（ＸＩＩ）は、例えば、以下の方法に従い、容易に製造することができる。

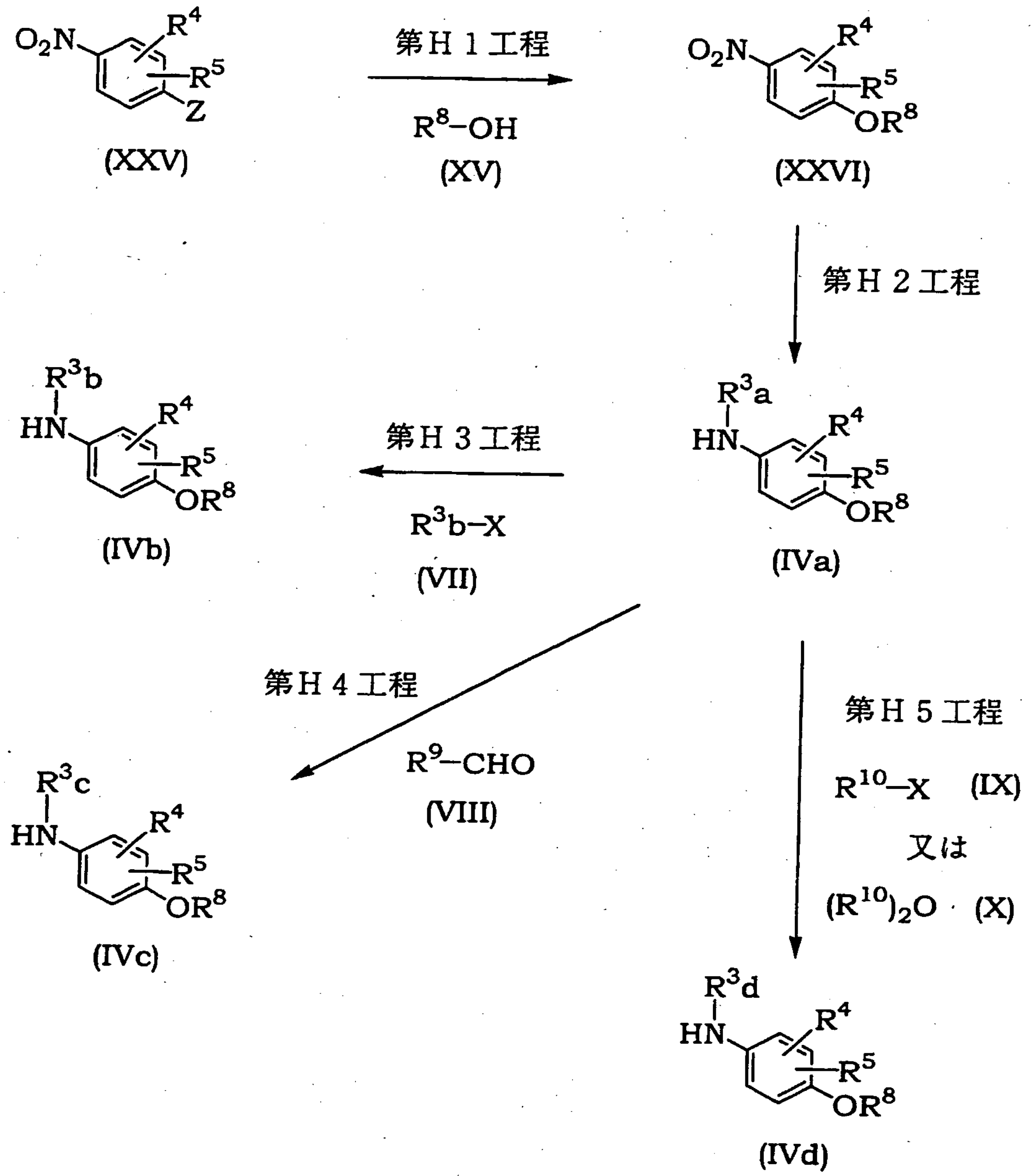
［E法］


CN
R^{13}
CHO
(XVI)
第E１工程
$(C_6H_5)_3PCR^2CHO$
(XVII)
R^2
(VI)
第E２工程
OH
(III)
第E３工程
$XCOOR^{11}$
(XVIII)
$OCOOR^{11}$
(XI)

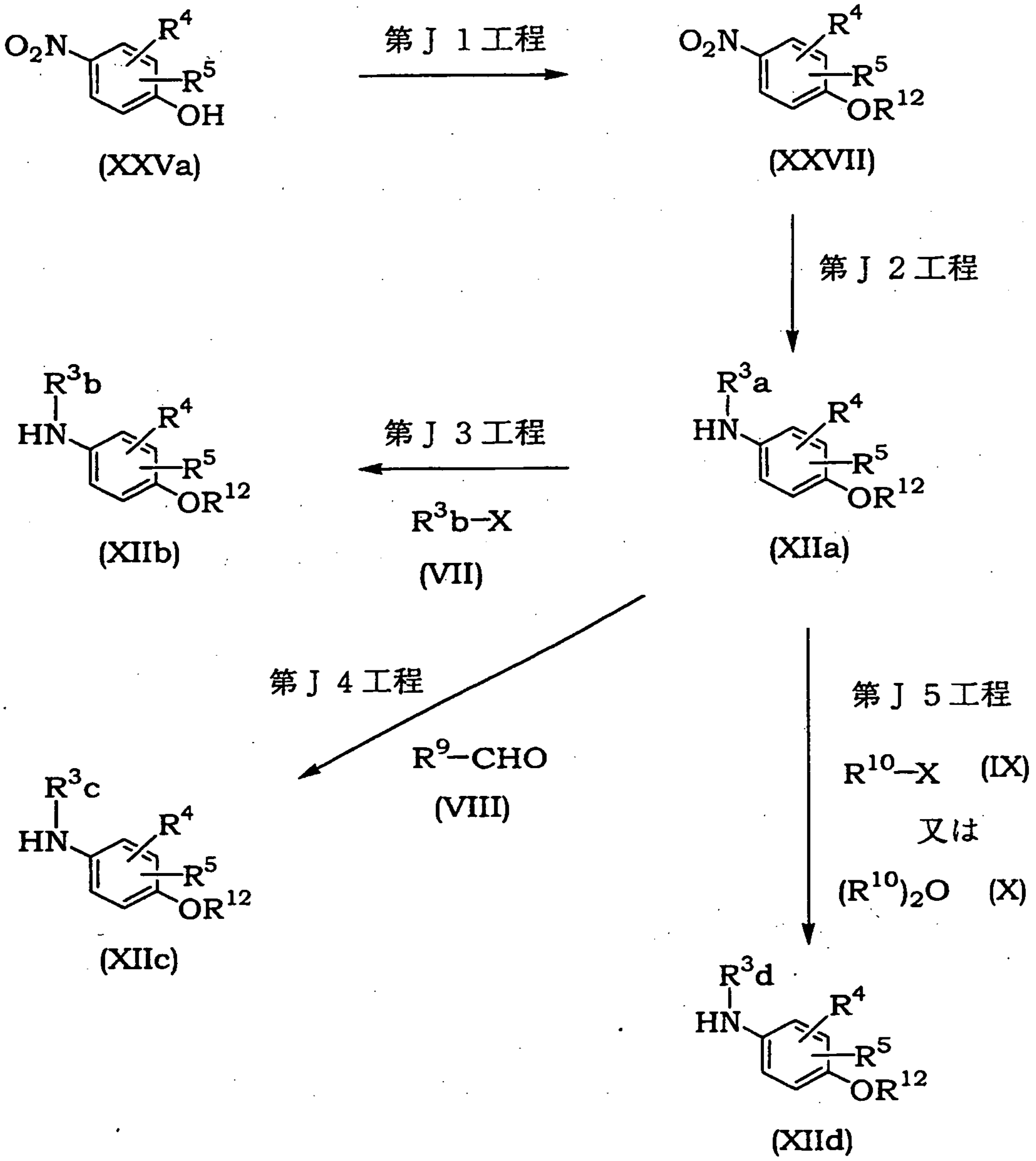
［G法］


HC≡CCH2OR12
(XXII)
第G１工程
CN
R13
X
(XXIII)
CN
R13
R2a
OR12
(XXIV)
第G２工程
CN
R13
R2a
OH
(IIIa)

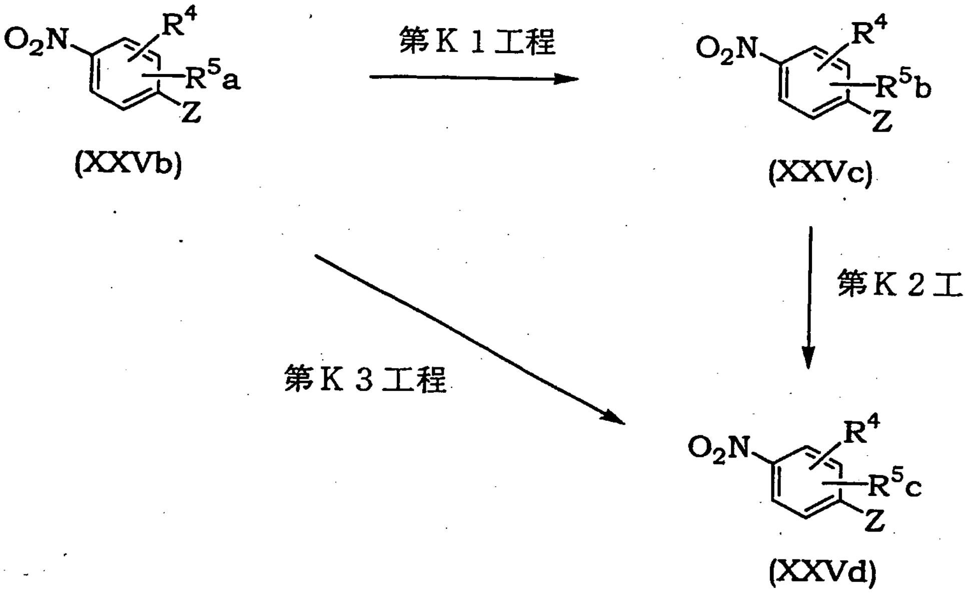
［Ｈ法］


O2N
R4
R5
Z
(XXV)
第Ｈ１工程
R8–OH
(XV)
O2N
R4
R5
OR8
(XXVI)
第Ｈ２工程
R3a
HN
R4
R5
OR8
(IVa)
第Ｈ３工程
R3b–X
(VII)
R3b
HN
R4
R5
OR8
(IVb)
第Ｈ４工程
R9–CHO
(VIII)
R3c
HN
R4
R5
OR8
(IVc)
第Ｈ５工程
R10–X (IX)
又は
(R10)2O (X)
R3d
HN
R4
R5
OR8
(IVd)

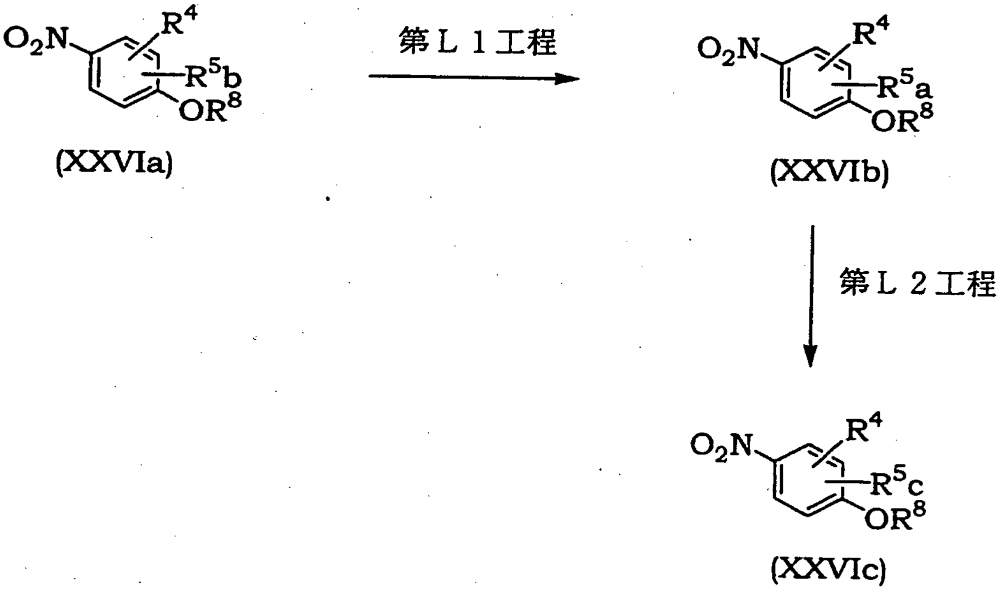
［J 法］


O2N
R4
R5
OH
(XXVa)
第J 1工程
O2N
R4
R5
OR12
(XXVII)
第J 2工程
R3a
HN
R4
R5
OR12
(XIIa)
第J 3工程
R3b−X
(VII)
R3b
HN
R4
R5
OR12
(XIIb)
第J 4工程
R9−CHO
(VIII)
R3c
HN
R4
R5
OR12
(XIIc)
第J 5工程
R10−X (IX)
又は
(R10)2O (X)
R3d
HN
R4
R5
OR12
(XIId)

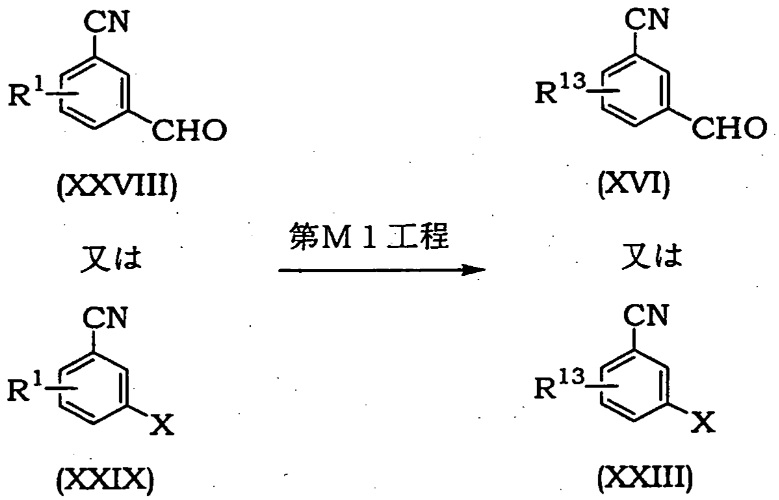
［K法］


(XXVb)
第K１工程
(XXVc)
第K２工程
第K３工程
(XXVd)

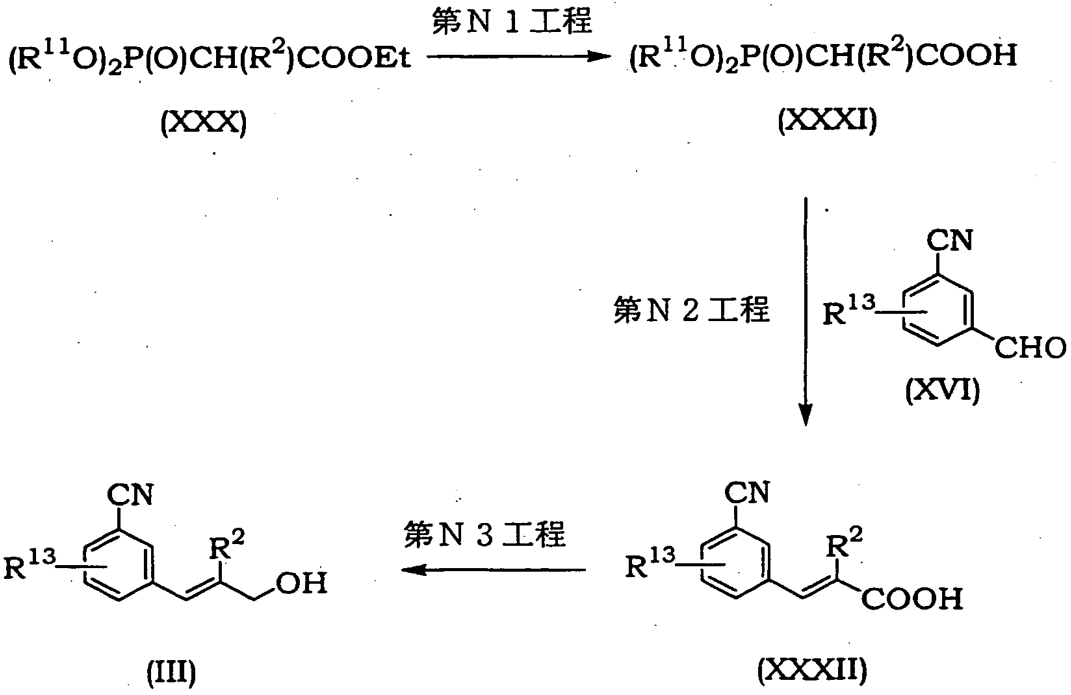
［L法］


(XXVIa)
第L１工程
(XXVIb)
第L２工程
(XXVIc)

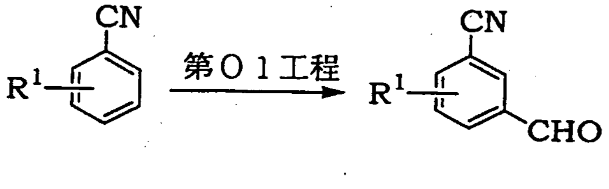
［M法］


CN
R^1
CHO
(XXVIII)
又は
CN
R^1
X
(XXIX)
第M１工程
CN
R^{13}
CHO
(XVI)
又は
CN
R^{13}
X
(XXIII)

［N法］


$(R^{11}O)_2P(O)CH(R^2)COOEt$
(XXX)
第N１工程
$(R^{11}O)_2P(O)CH(R^2)COOH$
(XXXI)
第N２工程
CN
R^{13}
CHO
(XVI)
CN
R^{13}
R^2
COOH
(XXXII)
第N３工程
CN
R^{13}
R^2
OH
(III)

［O法］



(XXXIII) (XXVIII)

上記に於いて、R^1、R^2、R^3、R^3a、R^3b、R^3c、R^3d、R^4、R^5、R^6、R^8、R^9、R^{10}、R^{11}、R^{12}、R^{13}及びXは、前述したものと同意義を示し、

R^2aは、水素原子を示し、

R^5aは、カルボキシル基を示し、

R^5bは、（C_1-C_6アルコキシ）カルボニル基を示し、

R^5cは、カルバモイル基、（C_1-C_6アルキル）カルバモイル基又はジ（C_1-C_6アルキル）カルバモイル基を示し、

Zは、水酸基又は脱離基を示す。

上記に於いて、R^5bの定義に於ける「（C_1-C_6アルコキシ）カルボニル基」、R^5cの定義に於ける「（C_1-C_6アルキル）カルバモイル基」及び「ジ（C_1-C_6アルキル）カルバモイル基」は、各々、R^5で定義したものと同意義を示す。

Zの定義に於ける「脱離基」は、通常、求核性残基として脱離する基であれば特に限定はないが、例えば、塩素原子、臭素原子又は沃素原子のようなハロゲン原子；メタンスルホニルオキシ基、エタンスルホニルオキシ基、プロパンスルホニルオキシ基又はブタンスルホニルオキシ基のようなC_1-C_4アルカンスルホニルオキシ基；トリフルオロメタンスルホニルオキシ基、2，2，2－トリクロロエタンスルホニルオキシ基、3，3，3－トリブロモプロパンスルホニルオキシ基又は、4，4，4－トリフルオロブタンスルホニルオキシ基のような、ハロゲノC_1-C_4アルカンスルホニル

オキシ基；或は、ベンゼンスルホニルオキシ基、α－ナフチルスルホニルオキシ基、β－ナフチルスルホニルオキシ基、p－トルエンスルホニルオキシ基、4－t－ブチルベンゼンスルホニルオキシ基、メシチレンスルホニルオキシ基又は6－エチル－α－ナフチルスルホニルオキシ基のような、C_1-C_4アルキルを１乃至３個有してもよいC_6-C_{10}アリールスルホニルオキシ基であり得、好適には、ハロゲン原子、メタンスルホニルオキシ基、エタンスルホニルオキシ基、トリフルオロメタンスルホニルオキシ基、２，２，２－トリクロロエタンスルホニルオキシ基、ベンゼンスルホニルオキシ基、トルエンスルホニルオキシ基又はメシチレンスルホニルオキシ基であり、更に好適には、ハロゲン原子、メタンスルホニルオキシ基、トリフルオロメタンスルホニルオキシ基、ベンゼンスルホニルオキシ基、p－トルエンスルホニルオキシ基又はメシチレンスルホニルオキシ基であり、より更に好適には、ハロゲン原子であり、特に好適には、弗素原子又は塩素原子である。

Ｅ法は、化合物（ＶＩ）、（ＩＩＩ）又は（ＸＩ）を製造する方法である。

第Ｅ１工程は、化合物（ＶＩ）を製造する工程であり、一般式（ＸＶＩ）を有する化合物を、不活性溶媒中、一般式（ＸＶＩＩ）を有する化合物と反応させることにより達成される。

使用される溶媒は、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、例えば、ヘキサン、シクロヘキサン、ヘプタン、リグロイン又は石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン又はキシレンのような芳香族炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、１，２－ジクロロエタン、クロロベンゼン又はジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン又はジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；或いは、アセトニトリル、プロピオニトリル又はブチロニトリルのようなニトリル類であり得、好適には、芳香族炭化水素類（特にベンゼン又はトルエン）である。

反応温度は原料化合物、試薬等によって異なるが、通常０℃乃至１５０℃であり、好適には３０℃乃至１００℃である。

反応時間は原料化合物、試薬、反応温度によって異なるが、通常１０分間乃至１０時間であり、好適には３０分間乃至５時間である。

反応終了後、本工程の目的化合物は常法に従って反応混合物から採取される。例えば、反応終了後、溶媒を留去することによって目的化合物が得られる。得られる目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈澱、クロマトグラフィーにより更に精製できる。

第Ｅ２工程は、化合物（ＩＩＩ）を製造する工程であり、化合物（ＶＩ）を、不活性溶媒中、還元剤存在下、還元することにより達成される。

使用される溶媒は、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、例えば、ヘキサン、シクロヘキサン、ヘプタン、リグロイン又は石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン又はキシレンのような芳香族炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、１，２－ジクロロエタン、クロロベンゼン又はジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン又はジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；メタノール、エタノール、プロパノール、２－プロパノール、ブタノール又はイソブタノールのようなアルコール類；或いは、上記溶媒の混合溶媒であり得、還元剤が水素化アルミニウム類又はジボランの場合には、脂肪族炭化水素類（特にヘキサン又はシクロヘキサン）、芳香族炭化水素類（特にベンゼン、トルエン又はキシレン）或はエーテル類（特にジエチルエーテル、テトラヒドロフラン又はジオキサン）であり、還元剤が水素化硼素ナトリウムの場合にはアルコール類（特にメタノール又はエタノール）又

はハロゲン化炭化水素類及びアルコール類の混合溶媒（特にジクロロメタン及びエタノールの混合溶媒）である。

使用される還元剤は、水素化リチウムアルミニウム若しくは水素化ジイソブチルアルミニウム等のような水素化アルミニウム化合物、水素化硼素ナトリウム又はジボラン等であり得、好適には水素化硼素ナトリウムである。尚、還元剤として水素化硼素ナトリウムを用いる場合、塩化セリウムを触媒として用いることができる。

反応温度は原料化合物、試薬等によって異なるが、通常－７８℃乃至１００℃であり、好適には０℃乃至５０℃である。

反応時間は原料化合物、試薬、反応温度によって異なるが、通常１０分間乃至１２時間であり、好適には３０分間乃至５時間である。

反応終了後、本工程の目的化合物は常法に従って反応混合物から採取される。例えば、反応終了後、溶媒を留去し、得られる残渣に水を加えた後、水と混和しない溶媒（例えばベンゼン、エーテル、酢酸エチル等）を加えて目的化合物を抽出した後、抽出した有機層を水洗し、無水硫酸マグネシウム等を用いて乾燥させた後、溶媒を留去することによって目的化合物が得られる。得られる目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈澱、クロマトグラフィーにより更に精製できる。

第Ｅ３工程は、化合物（ＸＩ）を製造する工程であり、化合物（ＩＩＩ）を、不活性溶媒中、塩基存在下又は不存在下（好適には塩基存在下）、一般式（ＸＶＩＩＩ）を有する化合物と反応させることにより達成される。

使用される溶媒は、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、例えば、ヘキサン、シクロヘキサン、ヘプタン、リグロイン又は石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン又はキシレンのような芳

香族炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、１，２－ジクロロエタン、クロロベンゼン又はジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン又はジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；アセトン又はメチルエチルケトンのようなケトン類；ニトロメタンのようなニトロ化合物類；アセトニトリル又はイソブチロニトリルのようなニトリル類；ホルムアミド、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミド又はＮ－メチル－２－ピロリジノンのようなアミド類；或いは、ジメチルスルホキシド又はスルホランのようなスルホキシド類であり得、好適には、ハロゲン化炭化水素類（特にジクロロメタン）又はエーテル類（特にジエチルエーテル又はテトラヒドロフラン）である。

使用される塩基は、例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム又は炭酸リチウムのようなアルカリ金属炭酸塩類；炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム又は炭酸水素リチウムのようなアルカリ金属重炭酸塩類；或いは、トリエチルアミン、トリブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、Ｎ－メチルモルホリン、ピリジン、４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ）ピリジン、Ｎ，Ｎ－ジメチルアニリン、Ｎ，Ｎ－ジエチルアニリン、１，５－ジアザビシクロ［４．３．０］ノナ－５－エン、１，４－ジアザビシクロ［２．２．２］オクタン（ＤＡＢＣＯ）又は１，８－ジアザビシクロ［５．４．０］ウンデク－７－エン（ＤＢＵ）のような有機アミン類であり得、好適には、有機アミン類（特にトリエチルアミン又はピリジン）である。

反応温度は原料化合物、試薬等によって異なるが、通常－５０℃乃至８０℃であり、好適には－２０℃乃至５０℃である。

反応時間は原料化合物、試薬、反応温度によって異なるが、通常１０分間乃至１０時間であり、好適には３０分間乃至５時間である。

反応終了後、本工程の目的化合物は常法に従って反応混合物から採取される。例え

ば、反応終了後、反応液に水を加え、水と混和しない溶媒（例えばベンゼン、エーテル、酢酸エチル等）を加えて目的化合物を抽出した後、抽出した有機層を水洗し、無水硫酸マグネシウム等を用いて乾燥させた後、溶媒を留去することによって目的化合物が得られる。得られる目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈澱、クロマトグラフィーにより更に精製できる。

Ｇ法は、化合物（ＩＩＩ）に於いて、R^2が水素原子である、一般式（ＩＩＩａ）を有する化合物を別途製造する方法である。

第Ｇ１工程は、一般式（ＸＸＩＶ）を有する化合物を製造する工程であり、一般式（ＸＸＩＩ）を有する化合物を、
（１）　不活性溶媒中又は溶媒不存在下（好適には、溶媒不存在下）、カテコールボランと反応させた後、
（２）　得られた中間体化合物を、不活性溶媒中、パラジウム触媒及び塩基存在下、一般式（ＸＸＩＩＩ）を有する化合物と反応させることにより達成される。

第Ｇ１（１）工程で使用される溶媒は、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、例えば、ヘキサン、シクロヘキサン、ヘプタン、リグロイン又は石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン又はキシレンのような芳香族炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、１，２－ジクロロエタン、クロロベンゼン又はジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；或いは、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン又はジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類であり得、好適には、脂肪族炭化水素類（特に、ヘキサン又は石油エーテル）又は芳香族炭化水素類（特にトルエン）である。

第Ｇ１（１）工程の反応温度は原料化合物、試薬等によって異なるが、通常－１０℃乃至１００℃であり、好適には３０℃乃至８０℃である。

第Ｇ１（１）工程の反応時間は原料化合物、試薬、反応温度によって異なるが、通常１０分間乃至１０時間であり、好適には３０分間乃至５時間である。

反応終了後、第Ｇ１（１）工程の目的化合物は常法に従って反応混合物から採取される。例えば、反応終了後、溶媒を留去することによって目的化合物が得られる。尚、特に精製することなく次工程に用いることもできる。

第Ｇ１（２）工程で使用される溶媒は、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、例えば、ヘキサン、シクロヘキサン、ヘプタン、リグロイン又は石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン又はキシレンのような芳香族炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、１，２－ジクロロエタン、クロロベンゼン又はジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン又はジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；メタノール、エタノール、プロパノール、２－プロパノール、ブタノール又はイソブタノールのようなアルコール類；或は上記有機溶媒の混合溶媒であり得、好適には、芳香族炭化水素類（特にトルエン）である。

第Ｇ１（２）工程で使用されるパラジウム触媒は、例えば、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム、塩化パラジウムビス（トリフェニルホスフィン）錯体、塩化パラジウムビス（ジフェニルホスフィノフェロセン）錯体又は酢酸パラジウムビス（トリフェニルホスフィン）等のパラジウムホスフィン錯体；或いは、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウムクロロホルム錯体、ビス（ジベンジリデンアセトン）パラジウム、酢酸パラジウム又はパイアリルパラジウムクロリド２量体であり得、好適には、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム、塩化パラジウムビス（トリフェニルホスフィン）錯体又は塩化パラジウムビス（ジフェニルホスフィノフェロセン）錯体であり、更に好適にはテトラキス（トリフェニルホスフィン）パ

ラジウムである。

第Ｇ１（２）工程で使用される塩基は、例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム又は炭酸リチウムのようなアルカリ金属炭酸塩類；炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム又は炭酸水素リチウムのようなアルカリ金属重炭酸塩類；ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウムｔ－ブトキシド又はリチウムメトキシドのようなアルカリ金属アルコキシド類；或いは、トリエチルアミン、トリブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、Ｎ－メチルモルホリン、ピリジン、４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ）ピリジン、Ｎ，Ｎ－ジメチルアニリン、Ｎ，Ｎ－ジエチルアニリン、１，５－ジアザビシクロ［４．３．０］ノナー５－エン、１，４－ジアザビシクロ［２．２．２］オクタン（ＤＡＢＣＯ）又は１，８－ジアザビシクロ［５．４．０］ウンデクー７－エン（ＤＢＵ）のような有機アミン類であり得、好適には、アルカリ金属アルコキシド類（特にナトリウムエトキシド）である。

第Ｇ１（２）工程の反応温度は原料化合物、試薬等によって異なるが、通常０℃乃至１５０℃であり、好適には５０℃乃至１２０℃である。

第Ｇ１（２）工程の反応時間は原料化合物、試薬、反応温度によって異なるが、通常１０分間乃至１０時間であり、好適には３０分間乃至５時間である。

反応終了後、第Ｇ１（２）工程の目的化合物は常法に従って反応混合物から採取される。例えば、反応終了後、反応液に水を加え、水と混和しない溶媒（例えばベンゼン、エーテル、酢酸エチル等）を加えて目的化合物を抽出した後、抽出した有機層を水洗し、無水硫酸マグネシウム等を用いて乾燥させた後、溶媒を留去することによって目的化合物が得られる。得られる目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈澱、クロマトグラフィーにより更に精製できる。

第Ｇ２工程は、化合物（ＩＩＩａ）を製造する工程であり、化合物（ＸＸＩＶ）の

水酸基の保護基を除去することにより達成され、第Ａ２工程の反応（ｅ）と同様の条件下で行うことができる。

Ｈ法は、一般式（ＩＶａ）、（ＩＶｂ）、（ＩＶｃ）又は（ＩＶｄ）を有する化合物を製造する方法である。

第Ｈ１工程は、一般式（ＸＸＶＩ）を有する化合物を製造する工程であり、一般式（ＸＸＶ）を有する化合物に於いて、Ｚが脱離基を示す場合、

（１）　化合物（ＸＸＶ）を、不活性溶媒中、塩基存在下、化合物（ＸＶ）と反応させるか、

又は、化合物（ＸＸＶ）に於いて、Ｚが水酸基を示す場合、

（２）　化合物（ＸＸＶ）を、不活性溶媒中で、ホスフィン類とアゾ化合物の存在下、化合物（ＸＶ）と脱水縮合させることにより達成される。

第Ｈ１（１）工程で使用される溶媒は、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、例えば、ヘキサン、シクロヘキサン、ヘプタン、リグロイン又は石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン又はキシレンのような芳香族炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、１，２－ジクロロエタン、クロロベンゼン又はジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン又はジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；ニトロメタンのようなニトロ化合物類；アセトニトリル又はイソブチロニトリルのようなニトリル類；ホルムアミド、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミド又はＮ－メチル－２－ピロリジノンのようなアミド類；或いは、ジメチルスルホキシド又はスルホランのようなスルホキシド類であり得、好適にはアミド類（特に、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド又はＮ，Ｎ－ジメチルアセトアミド）である。

第Ｈ１（１）工程で使用される塩基は、例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム又は炭酸リチウムのようなアルカリ金属炭酸塩類；炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム又は炭酸水素リチウムのようなアルカリ金属重炭酸塩類；酢酸ナトリウムのようなアルカリ金属酢酸塩類；水素化リチウム、水素化ナトリウム又は水素化カリウムのようなアルカリ金属水素化物類；水酸化ナトリウム、水酸化カリウム又は水酸化リチウムのようなアルカリ金属水酸化物類；ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウムｔ－ブトキシド又はリチウムメトキシドのようなアルカリ金属アルコキシド類；トリエチルアミン、トリブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、Ｎ－メチルモルホリン、ピリジン、４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ）ピリジン、Ｎ，Ｎ－ジメチルアニリン、Ｎ，Ｎ－ジエチルアニリン、１，５－ジアザビシクロ［４．３．０］ノナ－５－エン、１，４－ジアザビシクロ［２．２．２］オクタン（ＤＡＢＣＯ）又は１，８－ジアザビシクロ［５．４．０］ウンデク－７－エン（ＤＢＵ）のような有機塩基類；メチルリチウム、エチルリチウム又はブチルリチウムのようなアルキルリチウム類；或いは、リチウムジイソプロピルアミド又はリチウムジシクロヘキシルアミドのようなリチウムアルキルアミド類であり得、好適にはアルカリ金属水素化物類（特に水素化リチウム若しくは水素化ナトリウム）、金属アルコキシド類（特にナトリウムメトキシド）又はアルキルリチウム類（特にブチルリチウム）である。

第Ｈ１（１）工程の反応温度は、原料化合物、試薬等によって異なるが、通常－１０℃乃至１００℃であり、好適には－５℃乃至５０℃である。

第Ｈ１（１）工程の反応時間は、原料化合物、試薬、反応温度によって異なるが、通常５分間乃至２４時間であり、好適には１０分間乃至１２時間である。

反応終了後、第Ｈ１（１）工程の目的化合物は常法に従って反応混合物から採取される。例えば、反応終了後、反応液に水を加えた後、水と混和しない溶媒（例えばベンゼン、エーテル、酢酸エチル等）を加えて目的化合物を抽出した後、抽出した有機層を水洗し、無水硫酸マグネシウム等を用いて乾燥させた後、溶媒を留去することに

よって目的化合物が得られる。得られる目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈澱、クロマトグラフィーにより更に精製できる。

第Ｈ１（２）工程で使用される溶媒は、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、例えばヘキサン、ヘプタン、リグロイン又は石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン又はキシレンのような芳香族炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン、クロロベンゼン又はジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；或はジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン又はジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類であり得、好適には、脂肪族炭化水素類、芳香族炭化水素類、ハロゲン化炭化水素類又はエーテル類であり、更に好適には、ハロゲン化炭化水素類（特にジクロロメタン）又はエーテル類（特にジエチルエーテル又はテトラヒドロフラン）である。

第Ｈ１（２）工程で使用されるホスフィン類は、例えば、トリメチルホスフィン、トリエチルホスフィン、トリプロピルホスフィン、トリブチルホスフィン、トリペンチルホスフィン又はトリヘキシルホスフィン等のトリC_1-C_6アルキルホスフィン；トリフェニルホスフィン、トリインデニルホスフィン又はトリナフチルホスフィン等のトリC_6-C_{10}アリールホスフィン；或はトリルジフェニルホスフィン、トリトリルホスフィン、トリメシチルホスフィン、トリブチルフェニルホスフィン又はトリ－６－エチル－２－ナフチルホスフィン等の、C_1-C_4アルキルを置換基として有してもよいトリC_6-C_{10}アリールホスフィンであり得、好適にはトリC_1-C_6アルキルホスフィン類（特にトリメチルホスフィン、トリエチルホスフィン、トリプロピルホスフィン又はトリブチルホスフィン）又はトリC_6-C_{10}アリールホスフィン（特にトリフェニルホスフィン、トリインデニルホスフィン又はトリナフチルホスフィン）であり、更に好適には、トリブチルホスフィン又はトリフェニルホスフィンである。

第Ｈ１（２）工程で使用されるアゾ化合物は、例えば、アゾジカルボニルジピペリ

ジン、アゾジカルボン酸ジメチル、アゾジカルボン酸ジエチル、アゾジカルボン酸ジプロピル又はアゾジカルボン酸ジブチルのようなアゾジカルボン酸ジ－C_1－C_4アルキルであり得、好適にはアゾジカルボン酸ジメチル又はアゾジカルボン酸ジエチルである。

第Ｈ１（２）工程の反応温度は、原料化合物、試薬等によって変化するが、通常－２０℃乃至１００℃であり、好適には－１０℃乃至５０℃である。

第Ｈ１（２）工程の反応時間は、原料化合物、試薬、反応温度によって変化するが、通常１５分乃至４８時間であり、好適には３０分乃至２４時間である。

反応終了後、第Ｈ１（２）工程の目的化合物は、常法に従って反応混合物から採取される。例えば、不溶物が存在する場合にはそれをろ去し、溶剤を留去すること、又は溶剤を留去した残渣に水を注ぎ、水と混和しない溶剤（例えばベンゼン、エーテル、酢酸エチル等）を加え抽出した後、水洗し、無水硫酸マグネシウム等で乾燥後、溶剤を留去することによって目的化合物が得られる。得られる目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈澱又はクロマトグラフィー等によって更に精製できる。

第Ｈ２工程は、化合物（ＩＶａ）を製造する工程であり、化合物（ＸＸＶＩ）を、
（１）　不活性溶媒中、１気圧乃至５気圧の水素雰囲気下（好適には１気圧）、接触還元触媒を用いて還元するか、或いは、
（２）　金属粉存在下、酢酸中で攪拌する等により、通常、有機化学的に既知なニトロ基のアミノ基への還元法を適用することにより達成される。

接触還元に於て使用される溶媒は、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、例えば、ヘキサン、シクロヘキサン、ヘプタン、リグロイン又は石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン又はキシレンのような芳香族炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、１，

２－ジクロロエタン、クロロベンゼン又はジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン又はジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；メタノール、エタノール、プロパノール、２－プロパノール、ブタノール又はイソブタノールのようなアルコール類；或いは、それらの混合溶媒であり得、好適にはアルコール類（特にメタノール）又はエーテル類及びアルコール類の混合溶媒（特にテトラヒドロフラン及びメタノール又はエタノールの混合溶媒）である。

使用される接触還元触媒は、通常の接触還元反応に使用されるものであれば、特に限定はないが、例えば、パラジウム黒、パラジウム－炭素、水酸化パラジウム、水酸化パラジウム－炭素、ラネーニッケル、ロジウム－酸化アルミニウム、パラジウム－硫酸バリウム、酸化白金又は白金黒であり得、好適には、パラジウム－炭素である。

反応温度は、原料化合物、試薬等によって異なるが、通常－１０℃乃至１００℃であり、好適には０℃乃至５０℃である。

反応時間は原料化合物、試薬、反応温度によって異なるが、通常１０分間乃至１０時間であり、好適には３０分間乃至６時間である。

反応終了後、本工程の目的化合物は常法に従って反応混合物から採取される。例えば、反応終了後、触媒をろ去した後、ろ液を留去することによって目的化合物が得られる。得られる目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈澱、クロマトグラフィーにより更に精製できる。

また、金属粉を用いた還元に於て使用される溶媒は、酢酸、塩酸水、水、アルコール又は水に溶解する有機溶媒との混合物であり得、好適には酢酸である。

使用される金属粉は、例えば、亜鉛粉、錫粉又は鉄粉であり得、好適には亜鉛粉又

は錫粉である。

反応温度は、原料化合物、試薬等によって異なるが、通常－１０℃乃至１００℃であり、好適には０℃乃至５０℃である。

反応時間は原料化合物、試薬、反応温度によって異なるが、通常１０分間乃至１０時間であり、好適には３０分間乃至３時間である。

反応終了後、本工程の目的化合物は常法に従って反応混合物から採取される。例えば、反応終了後、不溶物をろ去した後、ろ液を留去することによって目的化合物が得られる。得られる目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈澱、クロマトグラフィーにより更に精製できる。

第Ｈ３工程は、一般式（ＩＶｂ）を有する化合物を製造する工程であり、化合物（ＩＶａ）を、不活性溶媒中、塩基存在下又は不存在下（好適には塩基存在下)、化合物（ＶＩＩ）と反応させることにより達成され、第Ｂ２工程と同様の条件下で行なうことができる。

第Ｈ４工程は、一般式（ＩＶｃ）を有する化合物を製造する工程であり、化合物（ＩＶａ）を、不活性溶媒中、酢酸及びシアン化３水素化ホウ素ナトリウム存在下、化合物（ＶＩＩＩ）と反応させることにより達成され、第Ｂ３工程と同様の条件下で行なうことができる。

第Ｈ５工程は、一般式（ＩＶｄ）を有する化合物を製造する工程であり、化合物（ＩＶａ）を、

（１）　不活性溶媒中、塩基存在下又は不存在下（好適には塩基存在下)、化合物（ＩＸ）又は（Ｘ）と反応させた後、

所望に応じて、

（２）　上記（１）で得られた化合物の、水酸基の保護基を除去することにより達成され、各々、第Ｂ４（１）工程又は第Ａ２工程の反応（ｅ）と同様の条件下で行うことができる。

Ｊ法は、一般式（ＸＩＩａ）、（ＸＩＩｂ）、（ＸＩＩｃ）又は（ＸＩＩｄ）を有する化合物を製造する方法である。

第Ｊ１工程は、一般式（ＸＸＶＩＩ）を有する化合物を製造する工程であり、化合物（ＸＸＶ）に於いて、Ｚが水酸基である、一般式（ＸＸＶａ）を有する化合物を、

（１）　不活性溶媒中、塩基存在下又は不存在下（好適には塩基存在下）、一般式　R^{12}－Ｚａ　有する化合物（式中、R^{12}は、前述したものと同意義を示し、Ｚａは、脱離基を示す他はＺと同意義を示す。）又は一般式　$R^{12}a$－Ｏ－$R^{12}a$を有する化合物（式中、$R^{12}a$は、アシル基を示す他はR^{12}と同意義を示す。）と反応させるか、

（２）　不活性溶媒中、縮合剤及び塩基存在下又は不存在下（好適には塩基存在下）、一般式　$R^{12}a$－ＯＨ　を有する化合物（式中、$R^{12}a$は、前記と同意義を示す。）と反応させるか、

（３）　不活性溶媒中、塩化燐酸ジエチルのようなハロゲン化燐酸ジアルキルエステル類及び塩基存在下、一般式　$R^{12}a$－ＯＨ　を有する化合物（$R^{12}a$は、前記と同意義を示す。）と反応させるか、又は

（４）　不活性溶媒中、酸存在下又は不存在下（好適には酸存在下）、ジヒドロフラン若しくはジヒドロピラン類と反応させることにより達成される。

第Ｊ１（１）工程に於いて使用される溶媒は、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、例えば、ヘキサン、シクロヘキサン、ヘプタン、リグロイン又は石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン又はキシレンのような芳香族炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、１，２－ジクロロエタン、クロロベンゼン又はジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラ

ン、ジオキサン、ジメトキシエタン又はジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；蟻酸エチル、酢酸エチル、酢酸プロピル、酢酸ブチル又は炭酸ジエチルのようなエステル類；アセトン又はメチルエチルケトンのようなケトン類；ニトロメタンのようなニトロ化合物類；アセトニトリル又はイソブチロニトリルのようなニトリル類；メタノール、エタノール、プロパノール、２－プロパノール、ブタノール又はイソブタノールのようなアルコール類；ホルムアミド、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミド又はＮ－メチル－２－ピロリジノンのようなアミド類；或いは、ジメチルスルホキシド又はスルホランのようなスルホキシド類であり得、好適には、ハロゲン化炭化水素類（特にジクロロメタン）、エーテル類（特にジエチルエーテル又はテトラヒドロフラン）或いはアミド類（特にＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド）である。

第Ｊ１（１）工程で使用される塩基は、例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム又は炭酸リチウムのようなアルカリ金属炭酸塩類；炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム又は炭酸水素リチウムのようなアルカリ金属重炭酸塩類；水素化リチウム、水素化ナトリウム又は水素化カリウムのようなアルカリ金属水素化物類；ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウムｔ－ブトキシド又はリチウムメトキシドのようなアルカリ金属アルコキシド類；或いは、トリエチルアミン、トリブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、Ｎ－メチルモルホリン、ピリジン、４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ）ピリジン、Ｎ，Ｎ－ジメチルアニリン、Ｎ，Ｎ－ジエチルアニリン、１，５－ジアザビシクロ［４．３．０］ノナ－５－エン、１，４－ジアザビシクロ［２．２．２］オクタン（ＤＡＢＣＯ）又は１，８－ジアザビシクロ［５．４．０］ウンデク－７－エン（ＤＢＵ）のような有機アミン類であり得、好適には、アルカリ金属水素化物類（特に水素化ナトリウム）、アルカリ金属アルコキシド類（特にカリウムｔ－ブトキシド）或いは有機アミン類（特にトリエチルアミン又はピリジン）である。

尚、４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ）ピリジン、４－ピロリジノピリジンは、他の塩基と組み合わせて、触媒量を用いることもでき、又、反応を効果的に行わせるため

に、ベンジルトリエチルアンモニウムクロリド、テトラブチルアンモニウムクロリドのような第４級アンモニウム塩類、ジベンゾー１８－クラウンー６のようなクラウンエーテル類等を添加することもできる。

第Ｊ１（１）工程の反応温度は、原料化合物、試薬等によって異なるが、通常－２０℃乃至１００℃であり、好適には０℃乃至５０℃である。

第Ｊ１（１）工程の反応時間は、原料化合物、試薬、反応温度によって異なるが、通常１０分間乃至２４時間であり、好適には３０分間乃至１２時間である。

一般式　R^{12}－Ｚａ　を有する化合物の具体例としては、例えば、アセチルクロリド、プロピオニルクロリド、ブチリルブロミド、バレリルクロリド、ヘキサノイルクロリド、メトキシカルボニルクロリド、メトキシカルボニルブロミド、エトキシカルボニルクロリド、プロポキシカルボニルクロリド、ブトキシカルボニルクロリド、ヘキシルオキシカルボニルクロリド、ベンゾイルクロリド、ベンゾイルブロミド又はナフトイルクロリドのようなアシルハライド類；ｔ－ブチルジメチルシリルクロリド、トリメチルシリルクロリド、トリエチルシリルクロリド、トリエチルシリルブロミド、トリイソプロピルシリルクロリド、ジメチルイソプロピルシリルクロリド、ジエチルイソプロピルシリルクロリド、ｔ－ブチルジフェニルシリルクロリド、ジフェニルメチルシリルクロリド、トリフェニルシリルクロリドのようなシリルハライド類又は対応するシリルトリフルオロメタンスルホネート類；ベンジルクロリド、ベンジルブロミドのようなアラルキルハライド類；或いは、メトキシメチルクロリド、エトキシメチルクロリド、ピバロイルオキシメチルクロリド、エトキシカルボニルオキシメチルクロリドのようなアルキルハライド類を挙げることができ、好適にはアルキルハライド類（特にメトキシメチルクロリド）である。

一般式　R^{12}ａ－Ｏ－R^{12}ａ　を有する化合物の具体例としては、例えば、無水酢酸、無水プロピオン酸、無水バレリル酸、無水ヘキサン酸のような脂肪族カルボン酸無水

物を挙げることができ、更に、ギ酸と酢酸のような混合酸無水物を使用することもできる。

第Ｊ１（２）工程に於いて使用される溶媒は、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、例えば、ヘキサン、シクロヘキサン、ヘプタン、リグロイン又は石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン又はキシレンのような芳香族炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、１，２－ジクロロエタン、クロロベンゼン又はジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン又はジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；アセトン又はメチルエチルケトンのようなケトン類；ニトロメタンのようなニトロ化合物類；アセトニトリル又はイソブチロニトリルのようなニトリル類；ホルムアミド、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミド又はＮ－メチル－２－ピロリジノンのようなアミド類；或いは、ジメチルスルホキシド又はスルホランのようなスルホキシド類であり得、好適には、エーテル類（特にジエチルエーテル又はテトラヒドロフラン）或いはアミド類（特にＮ，Ｎ－ジメチルアセトアミド又はＮ－メチル－２－ピロリジノン）である。

第Ｊ１（２）工程に於いて使用される縮合剤は、例えば、ジシクロヘキシルカルボジイミド、カルボニルジイミダゾール又は１－メチル－２－クロロ－ピリジニウムヨージドートリエチルアミンであり得、好適にはジシクロヘキシルカルボジイミドである。

第Ｊ１（２）工程において使用される塩基は、第Ｊ１（１）工程に於いて使用されるものと同様のものを挙げることができる。

第Ｊ１（２）工程の反応温度は原料化合物、試薬等によって異なるが、通常－２０℃乃至１００℃であり、好適には０℃乃至５０℃である。

第Ｊ１（２）工程の反応時間は原料化合物、試薬、反応温度によって異なるが、通常１０分間乃至２４時間であり、好適には３０分間乃至１２時間である。

第Ｊ１（３）工程に於いて使用される溶媒は、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、例えば、ヘキサン、シクロヘキサン、ヘプタン、リグロイン又は石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン又はキシレンのような芳香族炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、１，２－ジクロロエタン、クロロベンゼン又はジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン又はジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；アセトン又はメチルエチルケトンのようなケトン類；蟻酸エチル、酢酸エチル、酢酸プロピル、酢酸ブチル、炭酸ジエチルのようなエステル類；ニトロメタンのようなニトロ化合物類；アセトニトリル又はイソブチロニトリルのようなニトリル類；ホルムアミド、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミド又はＮ－メチル－２－ピロリジノンのようなアミド類；或いは、ジメチルスルホキシド又はスルホランのようなスルホキシド類であり得、好適には、エーテル類（特にジエチルエーテル又はテトラヒドロフラン）である。

第Ｊ１（３）工程に於いて使用される塩基は、第Ｊ１（１）工程に於いて使用されるものと同様のものを挙げることができる。

第Ｊ１（３）工程の反応温度は原料化合物、試薬等によって異なるが、通常－２０℃乃至１００℃であり、好適には０℃乃至５０℃である。

第Ｊ１（３）工程の反応時間は原料化合物、試薬、反応温度によって異なるが、通常１０分間乃至２４時間であり、好適には３０分間乃至１２時間である。

第Ｊ１（４）工程に於いて使用される溶媒は、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、例えば、ヘキサン、シクロヘキサン、ヘプタン、リグロイン又は石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン又はキシレンのような芳香族炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、１，２－ジクロロエタン、クロロベンゼン又はジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン又はジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；蟻酸エチル、酢酸エチル、酢酸プロピル、酢酸ブチル又は炭酸ジエチルのようなエステル類；ニトロメタンのようなニトロ化合物類；或いは、アセトニトリル又はイソブチロニトリルのようなニトリル類であり得、好適には、ハロゲン化炭化水素類（特にジクロロメタン）又はエーテル類（特にジエチルエーテル若しくはテトラヒドロフラン）である。

第Ｊ１（４）工程で使用される酸は、例えば、弗化水素酸、塩酸、臭化水素酸、沃化水素酸、硝酸、過塩素酸、硫酸又は燐酸等の鉱酸；メタンスルホン酸、トリフルオロメタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸又はｐ－トルエンスルホン酸のようなスルホン酸；或いは、酢酸、プロピオン酸、酪酸、フマール酸、コハク酸、クエン酸、酒石酸、蓚酸、マレイン酸又は安息香酸等のカルボン酸であり得、好適にはスルホン酸（特にｐ－トルエンスルホン酸）である。

第Ｊ１（４）工程の反応温度は、原料化合物、試薬等によって異なるが、通常－２０℃乃至１００℃であり、好適には０℃乃至５０℃である。

第Ｊ１（４）工程の反応時間は、原料化合物、試薬、反応温度によって異なるが、通常１０分間乃至２４時間であり、好適には３０分間乃至１２時間である。

反応終了後、第Ｊ１工程の各反応の目的化合物は、常法に従って反応混合物から採取される。例えば、反応終了後、反応液に水を加え、水と混和しない溶媒（例えばベ

ンゼン、エーテル、酢酸エチル等）を加えて目的化合物を抽出した後、抽出した有機層を水洗し、無水硫酸マグネシウム等を用いて乾燥させた後、溶媒を留去することによって目的化合物が得られる。得られる目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈澱、クロマトグラフィーにより更に精製できる。

第Ｊ２工程は、化合物（ＸＩＩａ）を製造する工程であり、化合物（ＸＸＶＩＩ）を、

（１）　不活性溶媒中、１気圧乃至５気圧の水素雰囲気下（好適には１気圧）、接触還元触媒を用いて還元するか、或いは、

（２）　金属粉存在下、酢酸中で攪拌する等により、通常、有機化学的に既知なニトロ基のアミノ基への還元法を適用することにより達成され、第Ｈ２工程と同様の条件下で行なうことができる。

第Ｊ３工程は、一般式（ＸＩＩｂ）を有する化合物を製造する工程であり、化合物（ＸＩＩａ）を、不活性溶媒中、塩基存在下又は不存在下（好適には塩基存在下）、化合物（ＶＩＩ）と反応させることにより達成され、第Ｂ２工程と同様の条件下で行なうことができる。

第Ｊ４工程は、一般式（ＸＩＩｃ）を有する化合物を製造する工程であり、化合物（ＸＩＩａ）を、不活性溶媒中、酢酸及びシアン化３水素化ホウ素ナトリウム存在下、化合物（ＶＩＩＩ）と反応させることにより達成され、第Ｂ３工程と同様の条件下で行なうことができる。

第Ｊ５工程は、一般式（ＸＩＩｄ）を有する化合物を製造する工程であり、化合物（ＸＩＩａ）を、

（１）　不活性溶媒中、塩基存在下又は不存在下（好適には塩基存在下）、化合物（ＩＸ）又は（Ｘ）と反応させた後、

所望に応じて、

（２）　上記（１）で得られた化合物の、水酸基の保護基を除去することにより達成され、各々、第Ｂ４（１）工程又は第Ａ２工程の反応（ｅ）と同様の条件下で行うことができる。

Ｋ法は、一般式（ＸＸＶｃ）又は（ＸＸＶｄ）を有する化合物を製造する方法である。

第Ｋ１工程は、化合物（ＸＸＶｃ）を製造する工程であり、化合物（ＸＸＶｂ）を、
（１）　不活性溶媒中、エステル化剤存在下、アルコールと反応させるか、
（２）　不活性溶媒中、活性エステル化剤と反応させ、活性エステルを製造した後、不活性溶媒中、アルコールと反応させるか、
（３）　不活性溶媒中、ハロゲン化剤と反応させ、酸ハライドを製造した後、不活性溶媒中、アルコールと反応させるか、又は、
（４）　不活性溶媒中又は溶媒不存在下（好適には溶媒不存在下）、酸存在下、アルコールと反応させることにより達成される。

第Ｋ１（１）工程に於て使用されるエステル化剤は、一般に有機合成化学の技術に於て通常用いられるものであれば特に限定はないが、例えば、ジアゾアルカン又はトリアルキルシリルジアゾアルカンであり得、好適には、ジアゾメタン、ジアゾエタン、ジアゾプロパン、ジアゾブタン、ジアゾペンタン又はジアゾヘキサンのようなC_1-C_6ジアゾアルカン或はトリメチルシリルジアゾメタンであり、更に好適にはC_1-C_4ジアゾアルカン又はトリメチルシリルジアゾメタンであり、特に好適にはジアゾメタンである。

ジアゾC_1-C_6アルカンを用いた反応に於て使用される溶媒は、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、例えば、ヘキサン、ヘプタン、リグロイン又は石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン又はキシレンのような芳香族炭化水素類；メチレンクロリド、クロロホルム、四塩

化炭素、ジクロロエタン、クロロベンゼン又はジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン又はジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；酢酸メチル又は酢酸エチルのようなエステル類；或いは、上記溶媒の混合溶媒であり得、好適にはハロゲン化炭化水素類、エーテル類、エステル類又は上記溶媒の混合溶媒であり、更に好適にはエーテル類（特にジエチルエーテル）、エステル類（特に酢酸エチル）又は上記溶媒の混合溶媒である。

トリメチルシリルジアゾメタンを用いた反応に於て使用される溶媒は、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、例えば、メタノール、エタノール、プロパノール、２－プロパノール、ブタノール、イソブタノール、ｔ－ブタノール、ペンタノール又はヘキサノールのようなアルコール類；或は、ヘキサン、ヘプタン、リグロイン又は石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン又はキシレンのような芳香族炭化水素類；メチレンクロリド、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン、クロロベンゼン又はジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン又はジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；及び酢酸メチル又は酢酸エチルのようなエステル類からなる群より選択される溶媒と前記アルコール類との混合溶媒であり得、好適にはアルコール類（特にメタノール）又は芳香族炭化水素類（特にベンゼン）及びアルコール類（特にメタノール）との混合溶媒である。

第Ｋ１（１）工程の反応温度は原料化合物、試薬等によって変化するが、通常－１０℃乃至１００℃であり、好適には１０℃乃至５０℃である。

第Ｋ１（１）工程の反応時間は原料化合物、試薬、反応温度によって変化するが、通常１０分乃至１０時間であり、好適には１５分乃至２時間である。

反応終了後、第Ｋ１（１）工程の目的化合物は常法に従って反応混合物から採取される。例えば、反応終了後、溶媒を留去することによって目的化合物が得られる。得られる目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈澱又はクロマトグラフィー等によって更に精製できる。

第Ｋ１（２）工程に於て使用される活性エステル化剤は、一般に有機合成化学の技術に於て通常用いられるものであれば特に限定はないが、例えば、クロロギ酸エチル、Ｎ－ヒドロキシサクシンイミド、１－ヒドロキシベンゾトリアゾール又はＮ－ヒドロキシ－５－ノルボルネン－２，３－ジカルボキシイミドのようなＮ－ヒドロキシ化合物或はジピリジルジスルフィドのようなジスルフィド化合物であり得、活性エステル化反応は、ジシクロヘキシルカルボジイミド、カルボニルジイミダゾール又はトリフェニルホスフィンのような縮合剤の存在下に好適に行われる。

第Ｋ１（２）工程の両反応に於て使用される溶媒は、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、例えば、メチレンクロリド、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン、クロロベンゼン又はジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン又はジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；ホルムアミド、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミド又はヘキサメチルリン酸トリアミドのようなアミド類；或は、アセトニトリルのようなニトリル類であり得、好適にはエーテル類（特にテトラヒドロフラン）又はアミド類（特にＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド）である。

第Ｋ１（２）工程の反応温度は、原料化合物、試薬等によって変化するが、通常、活性エステル化反応では、－７０℃乃至１５０℃（好適には－１０℃乃至１００℃）であり、活性エステル化合物とアルコールとの反応では、－２０℃乃至１００℃（好適には０℃乃至５０℃）である。

第Ｋ１（２）工程の反応時間は、原料化合物、試薬、反応温度によって変化するが、両反応ともに、通常、３０分乃至８０時間（好適には１時間乃至４８時間）である。

反応終了後、第Ｋ１（２）工程の目的化合物は常法に従って反応混合物から採取される。例えば、反応終了後、溶媒を留去すること、又は溶媒を留去した残渣に水を注ぎ、水と混和しない溶媒（例えばベンゼン、エーテル、酢酸エチル等）を加えて目的化合物を抽出し、抽出した有機層を水洗後、無水硫酸マグネシウム等で乾燥し、溶媒を留去することによって目的化合物が得られる。得られる目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈澱又はクロマトグラフィー等によって更に精製できる。

第Ｋ１（３）工程に於て使用されるハロゲン化剤は、一般に有機合成化学の技術に於て通常用いられるものであれば特に限定はないが、例えば、オキザリルクロリド、チオニルクロリド、オキシ塩化リン又は五塩化リンである。

第Ｋ１（３）工程の両反応に於て使用される溶媒は、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、例えば、ベンゼン、トルエン又はキシレンのような芳香族炭化水素類；メチレンクロリド、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン、クロロベンゼン又はジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；或はジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン又はジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類であり得、好適にはエーテル類（特にテトラヒドロフラン）である。

第Ｋ１（３）工程の反応温度は、原料化合物、試薬等によって変化するが、通常、酸ハライド化反応では、－７０℃乃至１５０℃（好適には－１０℃乃至１００℃）であり、酸ハライドとアルコールとの反応では－２０℃乃至１００℃（好適には０℃乃至５０℃）である。

第Ｋ１（３）工程の反応時間は、原料化合物、試薬、反応温度によって変化するが、

両反応ともに、通常、３０分乃至８０時間（好適には１時間乃至４８時間）である。

反応終了後、第Ｋ１（３）工程の目的化合物は常法に従って反応混合物から採取される。例えば、反応終了後、溶媒を留去すること、又は溶媒を留去した残渣に水を注ぎ、水と混和しない溶媒（例えばベンゼン、エーテル、酢酸エチル等）を加えて目的化合物を抽出し、抽出した有機層を水洗後、無水硫酸マグネシウム等で乾燥し、溶媒を留去することによって目的化合物が得られる。得られる目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈澱又はクロマトグラフィー等によって更に精製できる。

第Ｋ１（４）工程に於いて使用される溶媒は、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、例えば、メチレンクロリド、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン、クロロベンゼン又はジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン又はジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；ホルムアミド、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミド又はヘキサメチルリン酸トリアミドのようなアミド類；或は、アセトニトリルのようなニトリル類であり得、好適にはエーテル類（特に、ジエチルエーテル又はテトラヒドロフラン）である。

第Ｋ１（４）工程で使用される酸は、例えば、弗化水素酸、塩酸、臭化水素酸、沃化水素酸、硝酸、過塩素酸、硫酸又は燐酸等の鉱酸；メタンスルホン酸、トリフルオロメタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸又はｐ－トルエンスルホン酸のようなスルホン酸；或いは、酢酸、プロピオン酸、酪酸、フマール酸、コハク酸、クエン酸、酒石酸、蓚酸、マレイン酸又は安息香酸等のカルボン酸であり得、好適には鉱酸（特に塩酸又は硫酸）である。

第Ｋ１（４）工程の反応温度は、原料化合物、試薬等によって変化するが、通常、０℃乃至１５０℃（好適には３０℃乃至１００℃）である。

第Ｋ１（４）工程の反応時間は、原料化合物、試薬、反応温度によって変化するが、通常、３０分乃至８０時間（好適には1時間乃至４８時間）である。

反応終了後、第Ｋ１（４）工程の目的化合物は常法に従って反応混合物から採取される。例えば、反応終了後、溶媒を留去すること、又は溶媒を留去した残渣に水を注ぎ、水と混和しない溶媒（例えばベンゼン、エーテル、酢酸エチル等）を加えて目的化合物を抽出し、抽出した有機層を水洗後、無水硫酸マグネシウム等で乾燥し、溶媒を留去することによって目的化合物が得られる。得られる目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈澱又はクロマトグラフィー等によって更に精製できる。

第Ｋ２工程は、化合物（ＸＸＶｄ）を製造する工程であり、化合物（ＸＸＶｃ）を、不活性溶媒中、塩基存在下又は不存在下（好適には塩基存在下）、アンモニア類、C_1-C_6アルキルアミン又はジ（C_1-C_6アルキル）アミンと反応させることにより達成される。

使用される溶媒は、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、例えば、ヘキサン、ヘプタン、リグロイン又は石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン又はキシレンのような芳香族炭化水素類；メチレンクロリド、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン、クロロベンゼン又はジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン又はジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；メタノール、エタノール、プロパノール、２－プロパノール、ブタノール又はイソブタノールのようなアルコール類；ホルムアミド、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルリン酸トリアミド又はヘキサメチル亜りん酸トリアミドのようなアミド類；或は、ジメチルスルホキシド又はスルホランのようなスルホキシド類であり得、好適には、ハロゲン化炭化水素類又はエーテル類であり、更に好適にはエーテル類（特

にテトラヒドロフラン）である。

使用される塩基は、例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム又は炭酸リチウムのようなアルカリ金属炭酸塩類；炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム又は炭酸水素リチウムのようなアルカリ金属重炭酸塩類；水酸化ナトリウム、水酸化カリウム又は水酸化リチウムのようなアルカリ金属水酸化物類であり得、好適にはアルカリ金属炭酸塩類（特に炭酸ナトリウム又は炭酸カリウム）である。

使用されるアンモニア類は、例えば、アンモニアガス又は濃アンモニア水であり得、好適にはアンモニア水である。

使用されるC_1-C_6アルキルアミンは、例えば、メチルアミン、エチルアミン、プロピルアミン、イソプロピルアミン、ブチルアミン、イソブチルアミン、ｓ－ブチルアミン、ｔ－ブチルアミン、ペンチルアミン又はヘキシルアミンである。

使用されるジ（C_1-C_6アルキル）アミンは、例えば、Ｎ，Ｎ－ジメチルアミン、Ｎ－エチル－Ｎ－メチルアミン、Ｎ，Ｎ－ジエチルアミン、Ｎ，Ｎ－ジプロピルアミン、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルアミン、Ｎ，Ｎ－ジブチルアミン、Ｎ，Ｎ－ジイソブチルアミン、Ｎ，Ｎ－ジ－ｓ－ブチルアミン、Ｎ，Ｎ－ジ－ｔ－ブチルアミン、Ｎ，Ｎ－ジペンチルアミン又はＮ，Ｎ－ジヘキシルアミンである。

反応温度は原料化合物、試薬等によって変化するが、通常－１０℃乃至１００℃であり、好適には０℃乃至５０℃である。

反応時間は原料化合物、試薬、反応温度によって変化するが、通常１０分乃至１０時間であり、好適には３０分乃至３時間である。

反応終了後、本工程の目的化合物は常法に従って反応混合物から採取される。例え

ば、反応終了後、溶媒を留去すること、又は溶媒を留去した残渣に水を注ぎ、水と混和しない溶媒（例えばベンゼン、エーテル、酢酸エチル等）を加えて目的化合物を抽出し、抽出した有機層を水洗後、無水硫酸マグネシウム等で乾燥し、溶媒を留去することによって目的化合物が得られる。得られる目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈澱又はクロマトグラフィー等によって更に精製できる。

第Ｋ３工程は、化合物（ＸＸＶｄ）を別途製造する工程であり、有機合成化学で周知の方法により行われ、例えば、化合物（ＸＸＶｂ）を、ペプチド合成法における常法［例えば、アジド法、活性エステル法、混合酸無水物法又は縮合法（好適には混合酸無水物法）］に従い、不活性溶媒中、アンモニア類、C_1-C_6アルキルアミン又はジ（C_1-C_6アルキル）アミンと反応させることにより達成される。

上記方法に於いて、アジド法は、不活性溶媒中（例えばホルムアミド、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミド又はヘキサメチルリン酸トリアミドのようなアミド類であり、好適にはＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド）、ヒドラジンと、－１０℃乃至１００℃（好適には０℃乃至５０℃）で反応させることによって得られるヒドラジドを亜硝酸化合物と反応させアジド化合物に変換した後、アンモニア類、C_1-C_6アルキルアミン又はジ（C_1-C_6アルキル）アミンと処理することにより行われる。

使用される亜硝酸化合物は、例えば亜硝酸ナトリウムのようなアルカリ金属亜硝酸塩又は亜硝酸イソアミルのような亜硝酸アルキルである。

反応は、好適には不活性溶媒中で行われ、使用される溶媒は、例えばホルムアミド、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミド又はヘキサメチルリン酸トリアミドのようなアミド類；ジメチルスルホキシド又はスルホランのようなスルホキシド類；或はＮ－メチル－２－ピロリジノンのようなピロリドン類であり得、好適にはアミド類（特にＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド）である。

又、本反応の２つの工程［アジド化及びアンモニア類、C_1-C_6アルキルアミン又はジ（C_1-C_6アルキル）アミンとの反応］は、通常１つの反応液中で行われる。

反応温度は、原料化合物、試薬等によって変化するが、通常、アジド化の工程は－７０℃乃至５０℃（好適には－５０℃乃至０℃）であり、アンモニア類等との反応は－７０℃乃至５０℃（好適には－１０℃乃至１０℃）である。

反応に要する時間は、原料化合物、試薬、反応温度によって変化するが、通常、アジド化の工程は５分乃至３時間（好適には１０分乃至１時間）であり、アンモニア類等との反応は５時間乃至７日間（好適には１０時間乃至５日間）である。

反応終了後、本反応の目的化合物は常法に従って反応混合物から採取される。例えば、反応終了後、溶媒を留去すること、又は溶媒を留去した残渣に水を注ぎ、水と混和しない溶媒（例えばベンゼン、エーテル、酢酸エチル等）を加えて目的化合物を抽出し、抽出した有機層を水洗後、無水硫酸マグネシウム等で乾燥し、溶媒を留去することによって目的化合物が得られる。得られる目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈澱又はクロマトグラフィー等によって更に精製できる。

活性エステル法は、不活性溶媒中、活性エステル化剤と反応させ、活性エステルを製造した後、不活性溶媒中、アンモニア類、C_1-C_6アルキルアミン又はジ（C_1-C_6アルキル）アミンと反応させることによって行われる。

両反応に於て使用される溶媒は、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、例えば、メチレンクロリド、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン、クロロベンゼン又はジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン又はジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテ

ル類；ホルムアミド、N，N－ジメチルホルムアミド、N，N－ジメチルアセトアミド又はヘキサメチルリン酸トリアミドのようなアミド類；或はアセトニトリルのようなニトリル類であり得、好適にはエーテル類（特にテトラヒドロフラン）又はアミド類（特にN，N－ジメチルホルムアミド）である。

使用される活性エステル化剤は、例えば、N－ヒドロキシサクシンイミド、1－ヒドロキシベンゾトリアゾール又はN－ヒドロキシ－5－ノルボルネン－2，3－ジカルボキシイミドのようなN－ヒドロキシ化合物或はジピリジルジスルフィドのようなジスルフィド化合物であり得、活性エステル化反応は、ジシクロヘキシルカルボジイミド、カルボニルジイミダゾール又はトリフェニルホスフィンのような縮合剤の存在下に好適に行われる。

反応温度は、原料化合物、試薬等によって変化するが、通常、活性エステル化反応では、－７０℃乃至１５０℃（好適には－１０℃乃至１００℃）であり、活性エステル化合物とアンモニア類等との反応では－２０℃乃至１００℃（好適には０℃乃至５０℃）である。

反応に要する時間は原料化合物、試薬、反応温度によって変化するが、両反応ともに、通常、３０分乃至８０時間（好適には１時間乃至４８時間）である。

反応終了後、本反応の目的化合物は常法に従って反応混合物から採取される。例えば、反応終了後、溶媒を留去すること、又は溶媒を留去した残渣に水を注ぎ、水と混和しない溶媒（例えばベンゼン、エーテル、酢酸エチル等）を加えて目的化合物を抽出し、抽出した有機層を水洗後、無水硫酸マグネシウム等で乾燥し、溶媒を留去することによって目的化合物が得られる。得られる目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈澱又はクロマトグラフィー等によって更に精製できる。

混合酸無水物法は、不活性溶媒中、塩基存在下、混合酸無水物化剤を反応させ、混

合酸無水物を製造した後、不活性溶媒中、混合酸無水物とアンモニア類、、C_1-C_6アルキルアミン又はジ（C_1-C_6アルキル）アミンを反応させることにより行われる。

混合酸無水物を製造する反応に於て使用される溶媒は、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解する物であれば特に限定はないが、例えば、メチレンクロリド、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン、クロロベンゼン又はジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン又はジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；或は、ホルムアミド、N，N－ジメチルホルムアミド、N，N－ジメチルアセトアミド又はヘキサメチルリン酸トリアミドのようなアミド類であり得、好適にはエーテル類（特にテトラヒドロフラン）である。

混合酸無水物化剤は、例えば、クロロギ酸エチル又はクロロギ酸イソブチルのようなハロゲノギ酸C_1-C_4アルキル、ピバロイルクロリドのようなC_1-C_5アルカノイルハライド或はジエチルシアノリン酸又はジフェニルシアノリン酸のようなC_1-C_4アルキル若しくはジC_6-C_{14}アリールシアノリン酸であり得、好適には、ハロゲノギ酸C_1-C_4アルキル（特にクロロギ酸エチル）である。

使用される塩基は、例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム又は炭酸リチウムのようなアルカリ金属炭酸塩類；或はトリエチルアミン、トリブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N－メチルモルホリン、ピリジン、４－（N，N－ジメチルアミノ）ピリジン、N，N－ジメチルアニリン、N，N－ジエチルアニリン、１，５－ジアザビシクロ［４．３．０］ノナ－５－エン、１，４－ジアザビシクロ［２．２．２］オクタン（DABCO）又は１，８－ジアザビシクロ［５．４．０］ウンデク－７－エン（DBU）のような有機アミン類であり得、好適には有機アミン類（特にトリエチルアミン）である。

混合酸無水物を製造する反応に於ける反応温度は、原料化合物、試薬等によって変

化するが、通常－５０℃乃至１００℃（好適には－１０℃乃至５０℃）である。

混合酸無水物を製造する反応に於ける反応時間は、原料化合物、試薬、反応温度によって変化するが、通常５分乃至２０時間（好適には１０分乃至１０時間）である。

混合酸無水物とアンモニア類等の反応に於て使用される溶媒は、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、例えば、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン又はジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類或はホルムアミド、N，N－ジメチルホルムアミド、N，N－ジメチルアセトアミド又はヘキサメチルリン酸トリアミドのようなアミド類であり得、好適にはエーテル類（特にテトラヒドロフラン）である。

混合酸無水物とアンモニア類等の反応に於ける反応温度は、原料化合物、試薬等によって変化するが、通常－３０℃乃至１００℃（好適には０℃乃至８０℃）である。

混合酸無水物とアンモニア類等の反応に於ける反応時間は、原料化合物、試薬、反応温度によって変化するが、通常５分乃至２４時間（好適には１０分乃至５時間）である。

反応終了後、本反応の目的化合物は常法に従って反応混合物から採取される。例えば、反応終了後、溶媒を留去すること、又は溶媒を留去した残渣に水を注ぎ、水と混和しない溶媒（例えばベンゼン、エーテル、酢酸エチル等）を加えて目的化合物を抽出し、抽出した有機層を水洗後、無水硫酸マグネシウム等で乾燥し、溶媒を留去することによって目的化合物が得られる。得られる目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈澱又はクロマトグラフィー等によって更に精製できる。

縮合法は、不活性溶媒中、縮合剤存在下、アンモニア類、C_1－C_6アルキルアミン

又はジ（C_1－C_6アルキル）アミンと直接反応させることによって行われる。

使用される縮合剤は、例えば、ジシクロヘキシルカルボジイミド、カルボニルジイミダゾール又は１－メチル－２－クロロ－ピリジニウムヨージド－トリエチルアミンであり得、好適にはジシクロヘキシルカルボジイミドである。

本反応は、前記の活性エステルを製造する反応と同様の条件下で行うことができる。

反応終了後、本反応の目的化合物は常法に従って反応混合物から採取される。例えば、反応終了後、溶媒を留去すること、又は溶媒を留去した残渣に水を注ぎ、水と混和しない溶媒（例えばベンゼン、エーテル、酢酸エチル等）を加えて目的化合物を抽出し、抽出した有機層を水洗後、無水硫酸マグネシウム等で乾燥し、溶媒を留去することによって目的化合物が得られる。得られる目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈澱又はクロマトグラフィー等によって更に精製できる。

Ｌ法は、一般式（ＸＸＶＩｂ）又は（ＸＸＶＩｃ）を有する化合物を製造する方法である。

第Ｌ１工程は、化合物（ＸＸＶＩｂ）を製造する工程であり、一般に有機合成化学の技術において周知の方法に従い、一般式（ＸＸＶＩａ）を有する化合物を、不活性溶媒中又は溶媒不存在下、酸又は塩基存在下、加水分解することにより達成され、第Ａ２工程の反応（ｄ）と同様の条件下で行なうことができる。

第Ｌ２工程は、化合物（ＸＸＶＩｃ）を製造する工程であり、一般に有機合成化学の技術に於いて周知の方法に従い、例えば、化合物（ＸＸＶＩｂ）を、ペプチド合成法における常法［例えば、アジド法、活性エステル法、混合酸無水物法又は縮合法（好適には混合酸無水物法）］に従い、不活性溶媒中、アンモニア類、C_1－C_6アルキルアミン又はジ（C_1－C_6アルキル）アミンと反応させることにより達成され、第Ｋ３

工程と同様の条件下で行なうことができる。

M法は、一般式（ＸＶＩ）を有する化合物又は一般式（ＸＸＩＩＩ）を有する化合物を製造する方法である。

第M1工程は、化合物（ＸＶＩ）又は化合物（ＸＸＩＩＩ）を製造する工程であり、一般式（ＸＸＶＩＩＩ）を有する化合物又は一般式（ＸＸＩＸ）を有する化合物を、

（１）不活性溶媒中、塩基存在下又は不存在下（好適には塩基存在下）、一般式 $R^{12}-Za$ 有する化合物（式中、R^{12}及びZaは、前述したものと同意義を示す。）又は一般式 $R^{12}a-O-R^{12}a$ を有する化合物（式中、$R^{12}a$は、前述したものと同意義を示す。）と反応させるか、

（２）不活性溶媒中、縮合剤及び塩基存在下又は不存在下（好適には塩基存在下）、一般式 $R^{12}a-OH$ を有する化合物（式中、$R^{12}a$は、前述したものと同意義を示す。）と反応させるか、

（３）不活性溶媒中、塩化燐酸ジエチルのようなハロゲン化燐酸ジアルキルエステル類及び塩基存在下、一般式 $R^{12}a-OH$ を有する化合物（$R^{12}a$は、前述したものと同意義を示す。）と反応させるか、又は

（４）不活性溶媒中、酸存在下又は不存在下（好適には酸存在下）、ジヒドロフラン若しくはジヒドロピラン類と反応させることにより達成され、第Ｊ１工程と同様の条件下で行うことができる。

N法は、一般式（ＩＩＩ）を有する化合物を別途製造する方法である。

第Ｎ１工程は、一般式（ＸＸＸＩ）を有する化合物を製造する工程であり、一般式（ＸＸＸ）を有する化合物を、不活性溶媒中又は溶媒不存在下、酸又は塩基存在下、加水分解することにより達成され、第Ａ２工程の反応（ｄ）と同様の条件下で行うことができる。

第Ｎ２工程は、一般式（ＸＸＸＩＩ）を有する化合物を製造する工程であり、化合物（ＸＸＸＩ）を、不活性溶媒中、塩基存在下、一般式（ＸＶＩ）を有する化合物と反応させることにより達成される。

使用される溶媒は、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、例えば、ヘキサン、シクロヘキサン、ヘプタン、リグロイン又は石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン又はキシレンのような芳香族炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、１，２－ジクロロエタン、クロロベンゼン又はジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン又はジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；ホルムアミド、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミド又はＮ－メチル－２－ピロリジノンのようなアミド類；或いは、ジメチルスルホキシド又はスルホランのようなスルホキシド類であり得、好適には、エーテル類（特にジエチルエーテル又はテトラヒドロフラン）である。

使用される塩基は、例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム又は炭酸リチウムのようなアルカリ金属炭酸塩類；炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム又は炭酸水素リチウムのようなアルカリ金属重炭酸塩類；水素化リチウム、水素化ナトリウム又は水素化カリウムのようなアルカリ金属水素化物類；水酸化ナトリウム、水酸化カリウム又は水酸化リチウムのようなアルカリ金属水酸化物類；ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウムｔ－ブトキシド又はリチウムメトキシドのようなアルカリ金属アルコキシド類；トリエチルアミン、トリブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、Ｎ－メチルモルホリン、ピリジン、４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ）ピリジン、Ｎ，Ｎ－ジメチルアニリン、Ｎ，Ｎ－ジエチルアニリン、１，５－ジアザビシクロ［４．３．０］ノナ－５－エン、１，４－ジアザビシクロ［２．２．２］オクタン（ＤＡＢＣＯ）又は１，８－ジアザビシクロ［５．４．０］ウンデク－７－エン（ＤＢＵ）のような有機アミン類；メチルリチウム、エチルリチウム又はブチルリチウム

のようなアルキルリチウム類；リチウムジイソプロピルアミド又はリチウムジシクロヘキシルアミドのようなリチウムアルキルアミド類；或いは、カリウムヘキサメチルジシラジド又はナトリウムヘキサメチルジシラジドのようなアルカリ金属ヘキサメチルジシラジド類であり得、好適には、アルキルリチウム類（特にブチルリチウム）又はリチウムアルキルアミド類（特にリチウムジイソプロピルアミド）である。

反応温度は原料化合物、試薬等によって異なるが、通常－１５０℃乃至５０℃であり、好適には－１００℃乃至０℃である。

反応時間は原料化合物、試薬、反応温度によって異なるが、通常１０分間乃至１０時間であり、好適には３０分間乃至５時間である。

反応終了後、本工程の目的化合物は常法に従って反応混合物から採取される。例えば、反応終了後、反応液に水を加え目的化合物を抽出した後、酸（例えば、塩酸等）を用いて抽出した水層のｐＨを酸性に調整し、水と混和しない溶媒（例えばベンゼン、エーテル、酢酸エチル又はジクロロメタン等）を加えて目的化合物を抽出した後、抽出した有機層を水洗し、無水硫酸マグネシウム等を用いて乾燥させた後、溶媒を留去することによって目的化合物が得られる。得られる目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈澱、クロマトグラフィーにより更に精製できる。

第Ｎ３工程は、化合物（ＩＩＩ）を製造する工程であり、
（１）化合物（ＸＸＸＩＩ）を、不活性溶媒中、塩基存在下、ハロゲノ炭酸C_1-C_6アルキルと反応させた後、
（２）得られた中間体化合物を、不活性溶媒中、水素化ホウ素ナトリウムと反応させることにより達成される。

第Ｎ３（１）工程で使用される溶媒は、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、例えば、ヘキサン、シクロヘキサン、ヘプタン、

リグロイン又は石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン又はキシレンのような芳香族炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、１，２－ジクロロエタン、クロロベンゼン又はジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；或いは、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン又はジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類であり得、好適には、ハロゲン化炭化水素類（特にジクロロメタン）又はエーテル類（特にジエチルエーテル又はテトラヒドロフラン）である。

第Ｎ３（１）工程で使用される塩基は、例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム又は炭酸リチウムのようなアルカリ金属炭酸塩類；炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム又は炭酸水素リチウムのようなアルカリ金属重炭酸塩類；水酸化ナトリウム、水酸化カリウム又は水酸化リチウムのようなアルカリ金属水酸化物類；メチルアミン、ジメチルアミン、エチルアミン、トリエチルアミン、トリブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、Ｎ－メチルモルホリン、ピリジン、４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ）ピリジン、Ｎ，Ｎ－ジメチルアニリン、Ｎ，Ｎ－ジエチルアニリン、１，５－ジアザビシクロ［４．３．０］ノナー５－エン、１，４－ジアザビシクロ［２．２．２］オクタン（ＤＡＢＣＯ）又は１，８－ジアザビシクロ［５．４．０］ウンデクー７－エン（ＤＢＵ）のような有機塩基類であり得、好適には有機塩基類（特にトリエチルアミン）である。

第Ｎ３（１）工程で使用される「ハロゲノ炭酸C_1－C_6アルキル」は、例えば、フルオロ炭酸メチル、クロロ炭酸メチル、ブロモ炭酸メチル、ヨード炭酸メチル、フルオロ炭酸エチル、クロロ炭酸エチル、ブロモ炭酸エチル、ヨード炭酸エチル、フルオロ炭酸プロピル、クロロ炭酸ブチル、ブロモ炭酸ペンチル又はヨード炭酸ヘキシルであり得、好適にはクロロ炭酸メチル又はクロロ炭酸エチルである。

反応温度は原料化合物、試薬等によって異なるが、通常－１０℃乃至１５０℃であり、好適には０℃乃至１００℃である。

反応時間は原料化合物、試薬、反応温度によって異なるが、通常５分間乃至１２時間であり、好適には１０分間乃至６時間である。

反応終了後、本工程の目的化合物は常法に従って反応混合物から採取される。例えば、反応終了後、所望に応じて不溶物をろ去した後、溶媒を留去することにより、或いは、反応終了後、反応液に水を加え、水と混和しない溶媒（例えばベンゼン、エーテル、酢酸エチル等）を加えて目的化合物を抽出した後、抽出した有機層を水洗し、無水硫酸マグネシウム等を用いて乾燥させた後、溶媒を留去することによって目的化合物が得られる。得られる目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈澱、クロマトグラフィーにより更に精製できる。

第Ｎ３（２）工程で使用される溶媒は、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、例えば、ヘキサン、シクロヘキサン、ヘプタン、リグロイン又は石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン又はキシレンのような芳香族炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、１，２－ジクロロエタン、クロロベンゼン又はジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；或いは、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン又はジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類であり得、好適にはエーテル類（特にジエチルエーテル又はテトラヒドロフラン）である。

反応温度は原料化合物、試薬等によって異なるが、通常－１０℃乃至１５０℃であり、好適には０℃乃至１００℃である。

反応時間は原料化合物、試薬、反応温度によって異なるが、通常１時間乃至４８時間であり、好適には６時間乃至２４時間である。

反応終了後、本工程の目的化合物は常法に従って反応混合物から採取される。例えば、反応終了後反応液に水を加え、水と混和しない溶媒（例えばベンゼン、エーテル、酢酸エチル等）を加えて目的化合物を抽出した後、抽出した有機層を水洗し、無水硫酸マグネシウム等を用いて乾燥させた後、溶媒を留去することによって目的化合物が得られる。得られる目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈澱、クロマトグラフィーにより更に精製できる。

O法は、M法の原料化合物である一般式（ＸＸＶＩＩＩ）を有する化合物を製造する方法である。

第O１工程は、化合物（ＸＸＶＩＩＩ）を製造する工程であり、一般式（ＸＸＸＩＩＩ）を有する化合物を、トリフルオロ酢酸中、ヘキサメチレンテトラミンと反応させることにより達成される。

反応温度は原料化合物、試薬等によって異なるが、ヘキサメチレンテトラミンとの反応は、通常、０℃乃至１５０℃であり、好適には５０℃乃至１２０℃であり、硫酸との反応は、通常、－２０℃乃至１００℃であり、好適には０℃乃至５０℃である。

反応時間は原料化合物、試薬、反応温度によって異なるが、ヘキサメチレンテトラミンとの反応は、通常、１時間乃至２４時間であり、好適には６時間乃至１２時間である。

反応終了後、本工程の目的化合物は、常法に従って反応混合物から採取される。例えば、反応終了後、溶媒を留去することにより、或いは、反応終了後、溶媒を留去し、得られる残渣に水を注ぎ、水と混和しない溶媒（例えばベンゼン、ジエチルエーテル又は酢酸エチル等）を加え抽出した後、抽出液を水洗し、有機層を無水硫酸マグネシウム等で乾燥させた後、溶媒を留去することによって目的化合物が得られる。得られる目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈澱又はクロマトグラフィー等

によって更に精製できる。

本発明の原料化合物（ＶＩＩ）、（ＶＩＩＩ）、（ＩＸ）、（Ｘ）、（ＸＶ）、（ＸＶＩ）、（ＸＶＩＩ）、（ＸＶＩＩＩ）、（ＸＩＸ）、（ＸＸＩＩ）、（ＸＸＩＩＩ）、（ＸＸＶ）、（ＸＸＶＩＩＩ）、（ＸＸＩＸ）、（ＸＸＸ）及び（ＸＸＸＩＩＩ）等は、公知であるか又は公知の方法に従って容易に製造される。｛例えば、バイオオーガニック・アンド・メディシナル・ケミストリー・レターズ，第８巻，第２７７頁（１９９８年）[Bioorg. Med. Chem. Lett., 8, 277 (1998)]、テトラヘドロン・レターズ，第３７巻，第６４３９頁（１９９６年）[Tetrahedron Letters, 37, 6439 (1996)]等｝。

[発明を実施するための最良の態様]

以下に、実施例及び製剤例を示し、本発明をさらに詳細に説明するが、本発明の範囲は、これらに限定されるものではない。

尚、ＮＭＲスペクトルは、内部標準にテトラメチルシランを用い、δ値をｐｐｍで示し、結合定数はＪ値（Ｈｚ）で示した（０．５Ｈｚ単位に近似した）。カップリング・パターンは、

ｄ：ダブレット、
ｄｄ：ダブルダブレット、
ｄｄｄ：ダブルダブルダブレット、
ｄｔ：ダブルトリプレット、
ｔ：トリプレット、
ｑ：カルテット、
ｍ：マルチプレット、
ｓ：シングレット、
ｂｓ：幅広、または形の崩れたシングレット様に観測されたシグナル、と

略した。

実施例１

N－［４－（１－アセトイミドイルピペリジン－４－イルオキシ）フェニル］－N－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（E）－プロペニル］エタンスルホンアミド２塩酸塩　（例示化合物番号：１０８０）

（a）　N－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（E）－プロペニル］－N－［４－（ピペリジン－４－イルオキシ）フェニル］エタンスルホンアミド２塩酸塩

N－［４－（１－t－ブトキシカルボニルピペリジン－４－イルオキシ）フェニル］－N－［３－（３－シアノフェニル）－２－（E）－プロペニル］エタンスルホンアミド（９５５mg）を、ジクロロメタン（４０ml）及びエタノール（２０ml）の混合溶媒に溶解させ、氷冷下、塩化水素を１時間通じた後、密栓をして室温で９時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をエタノール（３０ml）に溶解させ、塩化アンモニウム水溶液（１９３mgを水１０mlに溶解）及び２８％アンモニア水（０．３７５ml）を加えた後、室温で１２時間放置した。減圧下溶媒を留去し、残渣をメタノール（２０ml）に溶解させ、４M塩化水素ジオキサン溶液（２ml）を加えた後、減圧下濃縮した。残渣を分取HPLC（YMC-Pack ODS YMC、溶出溶媒：１５％アセトニトリル／水）にて精製した後、得られた無定形固体をメタノール（１０ml）に溶解させ、４M塩化水素ジオキサン溶液（１ml）を加えた後、これを減圧下濃縮乾固させた。得られた無定形固体を水（約１０ml）に溶解させた後、凍結乾燥に付すことにより、表記化合物３５４mg（収率４４％）を無色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.27 (3H, t, J=7.0), 1.83 (2H, m), 2.09 (2H, m), 3.03 (2H, m), 3.17 (2H, q, J=7.0), 3.19 (2H, m), 4.45 (2H, d, J=6.0), 4.64 (1H, m), 6.45 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.55 (1H, d, J=16.0), 7.00 (2H, d, J=9.0), 7.37 (2H, d, J=9.0), 7.54 (1H, t, J=8.0), 7.70 (2H, m), 7.89 (1H, s) ;

MS (FAB) m/z = 443 $(M+H)^+$.

（ｂ）　N－［４－（１－アセトイミドイルピペリジン－４－イルオキシ）フェニル］－N－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（E）－プロペニル］エタンスルホンアミド２塩酸塩

N－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（E）－プロペニル］－N－［４－（ピペリジン－４－イルオキシ）フェニル］エタンスルホンアミド２塩酸塩（３１１mg）を、エタノール（１０ml）に溶解させ、エチルアセトイミデート塩酸塩（２６０mg）及びトリエチルアミン（０．５００ml）を加えた後、室温で１２時間攪拌した。反応液に４M塩化水素ジオキサン溶液（１ml）を加えた後、減圧下濃縮した。残渣を分取HPLC（YMC-Pack ODS YMC、溶出溶媒：２０％アセトニトリル／水）にて精製した後、得られた無定形固体をメタノール（１０ml）に溶解させ、４M塩化水素ジオキサン溶液（０．５ml）を加えた後、減圧下濃縮乾固させた。得られた無定形固体を水（約１０ml）に溶解させた後、凍結乾燥に付すことにより、表記化合物２４３mg（収率６２％）を無色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d$_6$) δ ppm : 1.27 (3H, t, J=7.0), 1.72 (2H, m), 2.04 (2H, m), 2.30 (3H, s), 3.18 (2H, q, J=7.0), 3.50-3.59 (2H, m), 3.72 (1H, m), 3.84 (1H, m), 4.45 (2H, d, J=6.0), 4.70 (1H, m), 6.46 (1H, dt, J=15.5, 6.0), 6.55 (1H, d, J=15.5), 7.01 (2H, d, J=9.0), 7.37 (2H, d, J=9.0), 7.54 (1H, t, J=8.0), 7.71 (2H, m), 7.91 (1H, s) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1674, 1625.

実施例２

N－［４－（１－アセトイミドイルピペリジン－４－イルオキシ）フェニル］－N－［３－（３－アミジノフェニル）－２－メチル－２－（E）－プロペニル］エタンスルホンアミド２塩酸塩　（例示化合物番号：１２２０）

（ａ）　N－［３－（３－アミジノフェニル）－２－メチル－２－（E）－プロペニル］－N－［４－（ピペリジン－４－イルオキシ）フェニル］エタンスルホンアミド２塩酸塩

N－［4－（1－t－ブトキシカルボニルピペリジン－4－イルオキシ）フェニル］－N－［3－（3－シアノフェニル）－2－メチル－2－（E）－プロペニル］エタンスルホンアミド（839mg）を、ジクロロメタン（40ml）及びエタノール（20ml）の混合溶媒に溶解させ、氷冷下、塩化水素を1時間通じた後、密栓をして室温で8時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をエタノール（30ml）に溶解させ、塩化アンモニウム水溶液（166mgを水10mlに溶解）及び28％アンモニア水（0．320ml）を加えた後、室温で12時間放置した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をメタノール（20ml）に溶解させ、4M塩化水素ジオキサン溶液（1ml）を加えた後、減圧下濃縮した。残渣を分取HPLC（YMC-Pack ODS YMC、溶出溶媒15％アセトニトリル／水）にて精製した後、得られた無定形固体をメタノール（20ml）に溶解させ、4M塩化水素ジオキサン溶液（1ml）を加えた後、これを減圧下濃縮乾固させた。得られた無定形固体を水（約10ml）に溶解させた後、凍結乾燥に付すことにより、表記化合物514mg（収率63％）を無色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.27 (3H, t, J=7.0), 1.84 (2H, m), 1.87 (3H, s), 2.09 (2H, m), 3.04 (2H, m), 3.16 (2H, q, J=7.0), 3.20 (2H, m), 4.39 (2H, s), 4.64 (1H, m), 6.35 (1H, s), 7.01 (2H, d, J=9.5), 7.39 (2H, d, J=9.5), 7.47 (1H, d, J=8.0), 7.55 (2H, m), 7.64 (1H, d, J=8.0) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1675.

（b） N－［4－（1－アセトイミドイルピペリジン－4－イルオキシ）フェニル］－N－［3－（3－アミジノフェニル）－2－メチル－2－（E）－プロペニル］エタンスルホンアミド2塩酸塩

N－［3－（3－アミジノフェニル）－2－メチル－2－（E）－プロペニル］－N－［4－（ピペリジン－4－イルオキシ）フェニル］エタンスルホンアミド2塩酸塩（303mg）を、エタノール（10ml）に溶解させ、エチルアセトイミデート塩酸塩（246mg）及びトリエチルアミン（0．460ml）を加え、室温で12時間撹拌した。反応液に4M塩化水素ジオキサン溶液（0．9ml）を加えた後、減

圧下濃縮した。残渣を分取ＨＰＬＣ（YMC-Pack ODS YMC、溶出溶媒：２０％アセトニトリル／水）にて精製した後、得られた無定形固体をメタノール（１０ｍｌ）に溶解させ、４Ｍ塩化水素ジオキサン溶液（０．４ｍｌ）を加えた後、これを減圧下濃縮乾固させた。得られた無定形固体を水（約１０ｍｌ）に溶解させた後、凍結乾燥に付すことにより、表記化合物１７０ｍｇ（収率４５％）を無色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.27 (3H, t, J=7.0), 1.71 (2H, m), 1.87 (3H, s), 2.04 (2H, m), 2.30 (3H, s), 3.17 (2H, q, J=7.0), 3.53 (2H, m), 3.72 (1H, m), 3.83 (1H, m), 4.39 (2H, s), 4.70 (1H, m), 6.35 (1H, s), 7.01 (2H, d, J=9.0), 7.39 (2H, d, J=9.0), 7.47 (1H, d, J=8.0), 7.55 (1H, s), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.65 (1H, d, J=8.0) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1673, 1626.

実施例３

N－［4－（1－アセトイミドイルピペリジン－4－イルオキシ）フェニル］－N－［3－（3－アミジノフェニル）－2－（E）－プロペニル］スルファモイル酢酸エチル２塩酸塩　（例示化合物番号：１４１０）

（ａ）　N－［3－（3－アミジノフェニル）－2－（E）－プロペニル］－N－［4－（ピペリジン－4－イルオキシ）フェニル］スルファモイル酢酸エチル２塩酸塩

N－［４－（１－ｔ－ブトキシカルボニルピペリジン－４－イルオキシ）フェニル］－N－［３－（３－シアノフェニル）－２－（Ｅ）－プロペニル］スルファモイル酢酸エチル（１．４６ｇ）を、ジクロロメタン（５０ｍｌ）及びエタノール（２５ｍｌ）の混合溶媒に溶解させ、氷冷下、塩化水素を１時間通じた後、密栓をして室温で８時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣をエタノール（４０ｍｌ）に溶解させた後、塩化アンモニウム水溶液（０．３０ｇを水１５ｍｌに溶解）及び２８％アンモニア水（０．５８ｍｌ）を加え、室温で１２時間放置した。反応液に４Ｍ塩化水素ジオキサン溶液（２ｍｌ）を加えた後、減圧下濃縮した。残渣を分取ＨＰＬＣ（YMC-Pack ODS

YMC、溶出溶媒：１５％アセトニトリル／水）にて精製することにより、表記化合物０．９８ｇ（収率６８％）を淡黄色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d$_6$) δ ppm : 1.23 (3H, t, J=7.0), 1.83 (2H, m), 2.10 (2H, m), 3.05 (2H, m), 3.19 (2H, m), 4.20 (2H, q, J=7.0), 4.34 (2H, s), 4.45 (2H, d, J=6.0), 4.66 (1H, m), 6.45 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.55 (1H, d, J=16.0), 7.04 (2H, d, J=8.5), 7.39 (2H, d, J=8.5), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.69 (1H, d, J=8.0), 7.72 (1H, d, J=8.0), 7.89 (1H, s) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1737, 1675.

（ｂ） N－［4－（1－アセトイミドイルピペリジン－4－イルオキシ）フェニル］－N－［3－（3－アミジノフェニル）－2－（E）－プロペニル］スルファモイル酢酸エチル２塩酸塩

N－［3－（3－アミジノフェニル）－２－（E）－プロペニル］－N－［4－（ピペリジン－4－イルオキシ）フェニル］スルファモイル酢酸エチル２塩酸塩（１０９０ｍｇ）を、エタノール（４０ｍｌ）に溶解させ、エチルアセトイミデート塩酸塩（７０５ｍｇ）及びトリエチルアミン（１．３０ｍｌ）を加えた後、室温で６時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮乾固させ、残渣をメタノール（１５ｍｌ）に溶解させ、４Ｍ塩化水素ジオキサン溶液（２ｍｌ）を加えた後、減圧下濃縮した。残渣を分取ＨＰＬＣ（YMC-Pack ODS YMC、溶出溶媒：２０％アセトニトリル／水）にて精製した後、得られた無定形固体をメタノール（１５ｍｌ）に溶解させ、４Ｍ塩化水素ジオキサン溶液（１ｍｌ）を加えた後、これを減圧下濃縮乾固させることにより、表記化合物８１２ｍｇ（収率７０％）を無色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d$_6$) δ ppm : 1.23 (3H, t, J=7.0), 1.67-1.79 (2H, m), 2.04 (2H, m), 2.29 (3H, s), 3.50 (2H, m), 3.72 (1H, m), 3.81 (1H, m), 4.19 (2H, q, J=7.0), 4.34 (2H, s), 4.44 (2H, d, J=6.0), 4.70 (1H, m), 6.45 (1H, dt, J=16.5, 6.0), 6.55 (1H, d, J=16.5), 7.04 (2H, d, J=9.5), 7.39 (2H, d, J=9.5), 7.54 (1H, t, J=8.0), 7.69 (1H, d, J=8.0), 7.71 (1H, d, J=8.0), 7.88 (1H, s) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1738, 1673, 1626.

実施例４

N－［4－（1－アセトイミドイルピペリジン－4－イルオキシ）フェニル］－N－［3－（3－アミジノフェニル）－2－（E）－プロペニル］スルファモイル酢酸２塩酸塩　（例示化合物番号：１９３９）

N－［4－（1－アセトイミドイルピペリジン－4－イルオキシ）フェニル］－N－［3－（3－アミジノフェニル）－2－（E）－プロペニル］スルファモイル酢酸エチル２塩酸塩（４４０ｍｇ）を、３M塩酸（３０ｍｌ）に溶解させ、８０℃で３時間撹拌した。反応液を室温まで冷却させた後、減圧下濃縮し、残渣を分取ＨＰＬＣ（YMC-Pack ODS YMC、溶出溶媒：１５％アセトニトリル／水）にて精製した後、得られた無定形固体をメタノール（１５ｍｌ）に溶解させ、４M塩化水素ジオキサン溶液（１ｍｌ）を加えた後、減圧下濃縮乾固させた。残渣を水（約１５ｍｌ）に溶解させた後、凍結乾燥に付すことにより、表記化合物３３１ｍｇ（収率７８％）を得た。

^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d$_6$) δ ppm : 1.73 (2H, m), 2.04 (2H, m), 2.29 (3H, s), 3.51 (2H, m), 3.72 (1H, m), 3.80 (1H, m), 4.18 (2H, s), 4.45 (2H, d, J=6.0), 4.70 (1H, m), 6.44 (1H, dt, J=16.5, 6.0), 6.55 (1H, d, J=16.5), 7.03 (2H, d, J=8.5), 7.40 (2H, d, J=8.5), 7.54 (1H, t, J=8.0), 7.68 (1H, d, J=8.0), 7.71 (1H, d, J=8.0), 7.87 (1H, s) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1733, 1673, 1627.

実施例５

N－［4－（1－アセトイミドイルピペリジン－4－イルオキシ）フェニル］－N－［3－（5－アミジノ－2－フルオロフェニル）－2－（E）－プロペニル］エタンスルホンアミド２塩酸塩　（例示化合物番号：１２８０）

（ａ）　N－［3－（5－アミジノ－2－フルオロフェニル）－2－（E）－プロペニル］－N－［4－（ピペリジン－4－イルオキシ）フェニル］エタンスルホンアミド２塩酸塩

Ｎ－［４－（１－ｔ－ブトキシカルボニルピペリジン－４－イルオキシ）フェニル］－Ｎ－［３－（５－シアノ－２－フルオロフェニル）－２－（Ｅ）－プロペニル］エタンスルホンアミド（２．００ｇ）を、ジクロロメタン（６０ｍｌ）及びエタノール（４０ｍｌ）の混合溶媒に溶解させ、氷冷下、塩化水素を１時間通じた後、密栓をして室温で７時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をエタノール（５０ｍｌ）に溶解させ、塩化アンモニウム水溶液（０．３９ｇを水２５ｍｌに溶解）及び２８％アンモニア水（０．７６ｍｌ）を加えた後、室温で１２時間放置した。反応液を減圧下濃縮し、残渣をメタノール（２０ｍｌ）に溶解させ、４Ｍ塩化水素ジオキサン溶液（２ｍｌ）を加えた後、減圧下濃縮した。残渣を分取ＨＰＬＣ（YMC-Pack ODS YMC、溶出溶媒：２０％アセトニトリル／水）にて精製し、得られた無定形固体をメタノール（１０ｍｌ）に溶解させ、４Ｍ塩化水素ジオキサン溶液（１ｍｌ）を加えた後、減圧下濃縮乾固させた。得られた無定形固体を水（約１０ｍｌ）に溶解させた後、凍結乾燥に付すことにより、表記化合物１．２０ｇ（収率６１％）を淡褐色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.27 (3H, t, J=7.0), 1.82 (2H, m), 2.09 (2H, m), 3.04 (2H, m), 3.17 (2H, q, J=7.0), 3.18 (2H, m), 4.49 (2H, d, J=6.0), 4.64 (1H, m), 6.55 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.61 (1H, d, J=16.0), 7.01 (2H, d, J=8.5), 7.37 (2H, d, J=8.5), 7.45 (1H, m), 7.78 (1H, m), 8.11 (1H, m) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 3056, 1676.

（ｂ）　Ｎ－［４－（１－アセトイミドイルピペリジン－４－イルオキシ）フェニル］－Ｎ－［３－（５－アミジノ－２－フルオロフェニル）－２－（Ｅ）－プロペニル］エタンスルホンアミド２塩酸塩

Ｎ－［３－（５－アミジノ－２－フルオロフェニル）－２－（Ｅ）－プロペニル］－Ｎ－［４－（ピペリジン－４－イルオキシ）フェニル］エタンスルホンアミド２塩酸塩（５３４ｍｇ）を、エタノール（２０ｍｌ）に溶解させ、エチルアセトイミデート塩酸塩（３７１ｍｇ）及びトリエチルアミン（０．７０ｍｌ）を室温で加えた後、同温で１２時間攪拌した。反応液に４Ｍ塩化水素ジオキサン溶液（２ｍｌ）を加えた

後、減圧下濃縮した。残渣を分取ＨＰＬＣ（YMC-Pack ODS YMC、溶出溶媒：２０％アセトニトリル／水）にて精製した後、得られた無定形固体をメタノール（１０ｍｌ）に溶解させ、４Ｍ塩化水素ジオキサン溶液（０．５ｍｌ）を加えた後、これを減圧下濃縮乾固させた。得られた無定形固体を水（約１０ｍｌ）に溶解させた後、凍結乾燥に付すことにより、表記化合物４１５ｍｇ（収率７５％）を無色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d$_6$) δ ppm : 1.28 (3H, t, J=7.0), 1.74 (2H, m), 2.05 (2H, m), 2.30 (3H, s), 3.18 (2H, q, J=7.0), 3.52 (2H, m), 3.72 (1H, m), 3.81 (1H, m), 4.50 (2H, d, J=6.0), 4.70 (1H, m), 6.56 (1H, dt, J=16.5, 6.0), 6.62 (1H, d, J=16.5), 7.02 (2H, d, J=9.0),7.37 (2H, d, J=9.0), 7.46 (1H, m), 7.78 (1H, m), 8.12 (1H, m) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 3113, 1674, 1625.

実施例６

N－［4－（1－アセトイミドイルピペリジン－4－イルオキシ）－2－メチルフェニル］－N－［3－（3－アミジノフェニル）－2－（E）－プロペニル］スルファモイル酢酸エチル２塩酸塩　（例示化合物番号：１４１９）

（ａ）　N－［3－（3－アミジノフェニル）－2－（E）－プロペニル］－N－［2－メチル－4－（ピペリジン－4－イルオキシ）フェニル］スルファモイル酢酸エチル２塩酸塩

N－［４－（１－ｔ－ブトキシカルボニルピペリジン－４－イルオキシ）－２－メチルフェニル］－N－［３－（３－シアノフェニル）－２－（Ｅ）－プロペニル］スルファモイル酢酸エチル（１．８０ｇ）を、ジクロロメタン（６０ｍｌ）及びエタノール（４０ｍｌ）の混合溶媒に溶解させ、氷冷下、塩化水素を１時間通じた後、密栓をして室温で６時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣をエタノール（５０ｍｌ）に溶解させ、塩化アンモニウム水溶液（０．３２ｇを水２５ｍｌに溶解）及び２８％アンモニア水（０．６２ｍｌ）を加えた後、室温で１２時間放置した。反応液を減圧

下濃縮し、残渣をメタノール（３０ｍｌ）に溶解させ、４Ｍ塩化水素ジオキサン溶液（２ｍｌ）を加えた後、減圧下濃縮した。残渣を分取ＨＰＬＣ（YMC-Pack ODS YMC、溶出溶媒：２０％アセトニトリル／水）にて精製することにより、表記化合物０．７８ｇ（収率４５％）を無色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.23 (3H, t, J=7.0), 1.73 (2H, m), 2.04 (2H, m), 2.27 (3H, s), 3.00 (2H, m), 3.18 (2H, m), 4.20 (2H, q, J=7.0), 4.25 (1H, m), 4.33 (1H, d, J=14.5), 4.45 (1H, m), 4.46 (1H, d, J=14.5), 4.59 (1H, m), 6.46 (2H, s), 6.88 (1H, d, J=9.0), 6.90 (1H, s), 7.39 (1H, d, J=9.0), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.67 (1H, d, J=8.0), 7.71 (1H, d, J=8.0), 7.81 (1H, s) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1737, 1676.

（ｂ）Ｎ－［４－（１－アセトイミドイルピペリジン－４－イルオキシ）－２－メチルフェニル］－Ｎ－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（Ｅ）－プロペニル］スルファモイル酢酸エチル２塩酸塩

Ｎ－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（Ｅ）－プロペニル］－Ｎ－［２－メチル－４－（ピペリジン－４－イルオキシ）フェニル］スルファモイル酢酸エチル２塩酸塩（６３１ｍｇ）を、エタノール（３０ｍｌ）に溶解させ、エチルアセトイミデート塩酸塩（３９７ｍｇ）及びトリエチルアミン（０．７５ｍｌ）を加えた後、室温で６４時間攪拌した。４Ｍ塩化水素ジオキサン溶液（２ｍｌ）を加えた後、反応液を減圧下濃縮した。残渣を分取ＨＰＬＣ（YMC-Pack ODS YMC、溶出溶媒：２４％アセトニトリル／水）にて精製した後、得られた無定形固体をメタノール（２０ｍｌ）に溶解させ、４Ｍ塩化水素ジオキサン溶液（１ｍｌ）を加えた後、これを減圧下濃縮乾固させた。得られた無定形固体を水（約１５ｍｌ）に溶解させた後、凍結乾燥に付すことにより、表記化合物４２３ｍｇ（収率６０％）を無色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.24 (3H, t, J=6.5), 1.65-1.79 (2H, m), 2.04 (2H, m), 2.28 (3H, s), 2.31 (3H, s), 3.48-3.59 (2H, m), 3.72 (1H, m), 3.85 (1H, m), 4.21 (2H, q, J=6.5), 4.28 (1H, dd, J=14.5, 6.0), 4.34 (1H, d, J=15.0), 4.43 (1H, dd, J=14.5, 4.5), 4.49 (1H, d, J=15.0), 4.70 (1H, m), 6.46 (1H, d, J=15.5), 6.49 (1H, m), 6.90 (1H, dd, J=9.0, 3.0), 6.93 (1H, d, J=3.0), 7.41 (1H, d, J=9.0), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.72 (2H, m), 7.88 (1H, s) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1738, 1673, 1624.

実施例７

N－［4－（1－アセトイミドイルピペリジン－4－イルオキシ）－3－メトキシフェニル］－N－［3－（3－アミジノフェニル）－2－（E）－プロペニル］スルファモイル酢酸エチル２塩酸塩　（例示化合物番号：１４４２）

（a）　N－［3－（3－アミジノフェニル）－2－（E）－プロペニル］－N－［3－メトキシ－4－（ピペリジン－4－イルオキシ）フェニル］スルファモイル酢酸エチル２塩酸塩

N－［4－（1－t－ブトキシカルボニルピペリジン－4－イルオキシ）－3－メトキシフェニル］－N－［3－（3－シアノフェニル）－2－（E）－プロペニル］スルファモイル酢酸エチル（９８５ｍｇ）をジクロロメタン（３０ｍｌ）及びエタノール（１５ｍｌ）の混合溶媒に溶解させ、氷冷下、塩化水素を４０分間通じた後、密栓をして室温で６時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をエタノール（２０ｍｌ）に溶解させ、塩化アンモニウム水溶液（１７２ｍｇを水１０ｍｌに溶解）及び２８％アンモニア水（０．３３ｍｌ）を加えた後、室温で１３時間放置した。反応液を減圧下濃縮し、残渣をメタノール（２０ｍｌ）に溶解させ、4M塩化水素ジオキサン溶液（１．５ｍｌ）を加えた後、減圧下濃縮した。残渣を分取ＨＰＬＣ（YMC-Pack ODS YMC、溶出溶媒：１７％アセトニトリル／水）にて精製し、得られた無定形固体をメタノール（２０ｍｌ）及び4M塩化水素ジオキサン溶液（０．４ｍｌ）に溶解させた後、これを濃縮乾固することにより、表記化合物５６０ｍｇ（収率５８％）を淡黄色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.24 (3H, t, J=7.0), 1.84 (2H, m), 2.05 (2H, m), 3.03 (2H, m), 3.19 (2H, m), 3.79 (3H, s), 4.21 (2H, q, J=7.0), 4.38 (2H, s), 4.46 (2H, d, J=6.0), 4.56 (1H, m), 6.46 (1H, dt, J=15.5, 6.0), 6.57 (1H, d, J=15.5), 6.98 (1H, dd, J=9.0, 2.0), 7.08 (1H, d, J=9.0), 7.11 (1H, d, J=2.0), 7.55 (1H, t, J=7.5), 7.69 (1H, d, J=7.5), 7.73 (1H, d, J=7.5), 7.90 (1H, s) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1737, 1675.

（ｂ）　N－［４－（１－アセトイミドイルピペリジン－４－イルオキシ）－３－メトキシフェニル］－N－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（E）－プロペニル］スルファモイル酢酸エチル２塩酸塩

N－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（E）－プロペニル］－N－［３－メトキシ－４－（ピペリジン－４－イルオキシ）フェニル］スルファモイル酢酸エチル２塩酸塩（３９２mg）を、エタノール（２０ml）に溶解させ、エチルアセトイミデート塩酸塩（２４１mg）及びトリエチルアミン（０．４５２ml）を加えた後、室温で３８時間撹拌した。反応液に４M塩化水素ジオキサン溶液（０．８ml）を加えた後、減圧下濃縮した。残渣を分取ＨＰＬＣ（YMC-Pack ODS YMC、溶出溶媒：２０％アセトニトリル／水）にて精製した後、得られた無定形固体をメタノール（２０ml）に溶解させ、４M塩化水素ジオキサン溶液（０．３ml）を加えた後、これを減圧下濃縮乾固させた。得られた無定形固体を水（約１０ml）に溶解させた後、凍結乾燥に付すことにより、表記化合物３１７mg（収率７６％）を無色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.24 (3H, t, J=7.0), 1.66-1.80 (2H, m), 2.01 (2H, m), 2.30 (3H, s), 3.47-3.59 (2H, m), 3.72 (1H, m), 3.78 (3H, s), 3.82 (1H, m), 4.21 (2H, q, J=7.0), 4.39 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=5.5), 4.62 (1H, m), 6.47 (1H, dt, J=15.5, 5.5), 6.57 (1H, d, J=15.5), 6.99 (1H, dd, J=9.0, 3.0), 7.11 (2H, m), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.71 (1H, d, J=8.0), 7.73 (1H, d, J=8.0), 7.91 (1H, s) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1738, 1674, 1625.

実施例８

N－［４－（１－アセトイミドイルピペリジン－４－イルオキシ）－３－クロロフ

エニル］－N－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（E）－プロペニル］スルファモイル酢酸エチル２塩酸塩　（例示化合物番号：１４１４）

（ａ）N－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（E）－プロペニル］－N－［３－クロロ－４－（ピペリジン－４－イルオキシ）フェニル］スルファモイル酢酸エチル２塩酸塩

N－［４－（１－ｔ－ブトキシカルボニルピペリジン－４－イルオキシ）－３－クロロフェニル］－N－［３－（３－シアノフェニル）－２－（E）－プロペニル］スルファモイル酢酸エチル（１２００ｍｇ）を、ジクロロメタン（３０ｍｌ）及びエタノール（２０ｍｌ）の混合溶媒に溶解させ、氷冷下、塩化水素を２時間通じた後、密栓をして室温で４時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をエタノール（２０ｍｌ）に溶解させ、塩化アンモニウム水溶液（２０８ｍｇを水１０ｍｌに溶解）及び２８％アンモニア水（０．４０ｍｌ）を加えた後、室温で１３時間放置した。反応液を減圧下濃縮し、残渣をメタノール（２５ｍｌ）に溶解させ、４M塩化水素ジオキサン溶液（１．６ｍｌ）を加えた後、減圧下濃縮した。残渣を分取ＨＰＬＣ（YMC-Pack ODS YMC、溶出溶媒：２０％アセトニトリル／水）にて精製し、得られた無定形固体をメタノール（２０ｍｌ）に溶解させ、４M塩化水素ジオキサン溶液（０．５ｍｌ）を加えた後、これを濃縮乾固させ、無定形固体を得た。これを水に溶解させた後、凍結乾燥に付すことにより、表記化合物６６２ｍｇ（収率５６％）を淡黄色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.23 (3H, t, J=7.0), 1.88 (2H, m), 2.10 (2H, m), 3.08 (2H, m), 3.17 (2H, m), 4.19 (2H, q, J=7.0), 4.41 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=6.5), 4.78 (1H, m), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 6.5), 6.57 (1H, d, J=16.0), 7.30 (1H, d, J=9.5), 7.41 (1H, dd, J=9.5, 2.5), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.59 (1H, d, J=2.5), 7.69 (1H, d, J=8.0), 7.73 (1H, d, J=8.0), 7.88 (1H, s) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1737, 1675.

（ｂ）N－［４－（１－アセトイミドイルピペリジン－４－イルオキシ）－３－

クロロフェニル］－Ｎ－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（Ｅ）－プロペニル］スルファモイル酢酸エチル２塩酸塩

Ｎ－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（Ｅ）－プロペニル］－Ｎ－［３－クロロ－４－（ピペリジン－４－イルオキシ）フェニル］スルファモイル酢酸エチル２塩酸塩（３８７ｍｇ）を、エタノール（１０ｍｌ）に溶解させ、エチルアセトイミデート塩酸塩（２３２ｍｇ）及びトリエチルアミン（０．４４０ｍｌ）を加えた後、室温で５時間攪拌した。４Ｍ塩化水素ジオキサン溶液（１ｍｌ）を加えた後、反応液を減圧下濃縮した。残渣を分取ＨＰＬＣ（YMC-Pack ODS YMC、溶出溶媒：２２％アセトニトリル／水）にて精製した後、得られた無定形固体をメタノール（２０ｍｌ）に溶解させ、４Ｍ塩化水素ジオキサン溶液（０．２５ｍｌ）を加えた後、これを減圧下濃縮乾固させた。得られた無定形固体を水（約１５ｍｌ）に溶解させた後、凍結乾燥に付すことにより、表記化合物２６８ｍｇ（収率６６％）を無色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.23 (3H, t, J=7.0), 1.80 (2H, m), 2.05 (2H, m), 2.30 (3H, s), 3.55 - 3.78 (4H, m), 4.19 (2H, q, J=7.0), 4.42 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.84 (1H, m), 6.45 (1H, dt, J=15.5, 6.0), 6.58 (1H, d, J=15.5), 7.33 (1H, d, J=9.0), 7.41 (1H, dd, J=9.0, 3.0), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.59 (1H, d, J=3.0), 7.70 (1H, d, J=8.0), 7.73 (1H, d, J=8.0), 7.90 (1H, s) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1738, 1673, 1623.

実施例９

Ｎ－［４－（１－アセトイミドイルピペリジン－４－イルオキシ）－３－クロロフェニル］－Ｎ－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（Ｅ）－プロペニル］スルファモイル酢酸２塩酸塩　（例示化合物番号：１９４３）

Ｎ－［４－（１－アセトイミドイルピペリジン－４－イルオキシ）－３－クロロフェニル］－Ｎ－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（Ｅ）－プロペニル］スルファモイル酢酸エチル２塩酸塩（１８７ｍｇ）を３Ｍ塩酸（７ｍｌ）に溶解させ、これを８０℃で２時間攪拌した。反応液を室温まで冷却させた後、減圧下濃縮し、残渣を

分取ＨＰＬＣ（YMC-Pack ODS YMC、溶出溶媒：１５％アセトニトリル／水）にて精製し、得られた無定形固体をメタノール（１０ｍｌ）に溶解させ、４Ｍ塩化水素ジオキサン溶液（０．２ｍｌ）を加えた後、減圧下濃縮乾固させた。これを水（約１０ｍｌ）に溶解させた後、凍結乾燥に付すことにより、表記化合物１４７ｍｇ（収率８２％）を得た。

^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.79 (2H, m), 2.05 (2H, m), 2.29 (3H, s), 3.54-3.75 (4H, m), 4.23 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.83 (1H, m), 6.45 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.57 (1H, d, J=16.0), 7.32 (1H, d, J=9.0), 7.41 (1H, m), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.60 (1H, m), 7.68 (1H, d, J=8.0), 7.73 (1H, d, J=8.0), 7.88 (1H, s) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1734, 1673, 1625.

実施例１０

Ｎ－［４－（１－アセトイミドイルピペリジン－４－イルオキシ）－３－フルオロフェニル］－Ｎ－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（Ｅ）－プロペニル］スルファモイル酢酸エチル２塩酸塩　（例示化合物番号：１４１２）

（ａ）　Ｎ－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（Ｅ）－プロペニル］－Ｎ－［３－フルオロ－４－（ピペリジン－４－イルオキシ）フェニル］スルファモイル酢酸エチル２塩酸塩

Ｎ－［４－（１－ｔ－ブトキシカルボニルピペリジン－４－イルオキシ）－３－フルオロフェニル］－Ｎ－［３－（３－シアノフェニル）－２－（Ｅ）－プロペニル］スルファモイル酢酸エチル（１２１０ｍｇ）をジクロロメタン（３０ｍｌ）及びエタノール（２０ｍｌ）の混合溶媒に溶解させ、氷冷下、塩化水素を１時間通じた後、密栓をして室温で６時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣をエタノール（２０ｍｌ）に溶解させた後、塩化アンモニウム水溶液（２１５ｍｇを水１０ｍｌに溶解）及び２８％アンモニア水（０．４１ｍｌ）を加え、室温で１７時間放置した。反応液を減圧下濃縮し、残渣をメタノール（２０ｍｌ）に溶解させ、４Ｍ塩化水素ジオキサン

溶液（２ｍｌ）を加えた後、減圧下濃縮した。残渣を分取ＨＰＬＣ（YMC-Pack ODS YMC、溶出溶媒：１７％アセトニトリル／水）にて精製し、得られた無定形固体をメタノール（１５ｍｌ）に溶解させ、４Ｍ塩化水素ジオキサン溶液（０．３ｍｌ）を加えた後、これを減圧下濃縮乾固させることにより、表記化合物７９８ｍｇ（収率６７％）を淡黄色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.23 (3H, t, J=7.0), 1.85 (2H, m), 2.09 (2H, m), 3.06 (2H, m), 3.19 (2H, m), 4.19 (2H, q, J=7.0), 4.40 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=7.0), 4.68 (1H, m), 6.43 (1H, m), 6.58 (1H, d, J=16.0), 7.25 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.31 (1H, t, J=9.0), 7.43 (1H, dd, J=12.5, 2.5), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.68 (1H, m), 7.73 (1H, d, J=8.0), 7.88 (1H, bs) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1737, 1675.

（ｂ） Ｎ－［４－（１－アセトイミドイルピペリジン－４－イルオキシ）－３－フルオロフェニル］－Ｎ－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（Ｅ）－プロペニル］スルファモイル酢酸エチル２塩酸塩

Ｎ－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（Ｅ）－プロペニル］－Ｎ－［３－フルオロ－４－（ピペリジン－４－イルオキシ）フェニル］スルファモイル酢酸エチル２塩酸塩（４６７ｍｇ）を、エタノール（２５ｍｌ）に溶解させ、エチルアセトイミデート塩酸塩（２９３ｍｇ）及びトリエチルアミン（０．５５０ｍｌ）を加えた後、室温で６６時間撹拌した。反応液に４Ｍ塩化水素ジオキサン溶液（１．５ｍｌ）を加えた後、減圧下濃縮した。残渣を分取ＨＰＬＣ（YMC-Pack ODS YMC、溶出溶媒：２２％アセトニトリル／水）にて精製した後、得られた無定形固体をメタノール（１５ｍｌ）に溶解させ、４Ｍ塩化水素ジオキサン溶液（０．３ｍｌ）を加えた後、これを減圧下濃縮乾固させた。得られた無定形固体を水（約１５ｍｌ）に溶解させた後、凍結乾燥に付すことにより、表記化合物２８４ｍｇ（収率５７％）を無色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.22 (3H, t, J=7.0), 1.68-1.82 (2H, m), 2.06 (2H, m), 2.31 (3H, s), 3.51 (1H, m), 3.59 (1H, m), 3.71 (1H, m), 3.86 (1H, m), 4.19 (2H, q, J=7.0), 4.42 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.76 (1H, m), 6.46 (1H, dt, J=15.5, 6.0), 6.57 (1H, d, J=15.5), 7.26 (1H, d, J=9.0), 7.35 (1H, t, J=9.0), 7.43 (1H, dd, J=12.0, 2.5), 7.54 (1H, t, J=8.0), 7.73 (2H, m), 7.95 (1H, s) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1738, 1673, 1623.

実施例１１

N－［4－（1－アセトイミドイルピペリジン－4－イルオキシ）－3－フルオロフェニル］－N－［3－（3－アミジノフェニル）－2－（E）－プロペニル］スルファモイル酢酸２塩酸塩　（例示化合物番号：１９４１）

N－［4－（1－アセトイミドイルピペリジン－4－イルオキシ）－3－フルオロフェニル］－N－［3－（3－アミジノフェニル）－2－（E）－プロペニル］スルファモイル酢酸エチル２塩酸塩（１９９ｍｇ）を３M塩酸（７ｍｌ）に溶解させ、８０℃で２時間撹拌した。反応液を室温まで冷却させた後、減圧下濃縮し、残渣を分取ＨＰＬＣ（YMC-Pack ODS YMC、溶出溶媒：１５％アセトニトリル／水）にて精製し、得られた無定形固体をメタノール（１０ｍｌ）に溶解させ、４M塩化水素ジオキサン溶液（０．２ｍｌ）を加えた後、減圧下濃縮乾固させた。これを水（約１０ｍｌ）に溶解させた後、凍結乾燥に付すことにより、表記化合物１６３ｍｇ（収率８６％）を得た。

^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.77 (2H, m), 2.05 (2H, m), 2.29 (3H, s), 3.52 (2H, m), 3.71 (1H, m), 3.80 (1H, m), 4.23 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.73 (1H, m), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.57 (1H, d, J=16.0), 7.26 (1H, m), 7.32 (1H, t, J=8.5), 7.43 (1H, dd, J=13.0, 2.0), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.68 (1H, d, J=8.0), 7.72 (1H, d, J=8.0), 7.88 (1H, s) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 3295, 1733, 1673, 1624.

実施例１２

N－［4－（1－アセトイミドイルピペリジン－4－イルオキシ）フェニル］－N－［3－（5－アミジノ－2－メチルフェニル）－2－（E）－プロペニル］スルフ

ァモイル酢酸エチル２塩酸塩　（例示化合物番号：１７７１）

（ａ）　Ｎ－［３－（５－アミジノ－２－メチルフェニル）－２－（Ｅ）－プロペニル］－Ｎ－［４－（ピペリジン－４－イルオキシ）フェニル］スルファモイル酢酸エチル２塩酸塩

Ｎ－［４－（１－ｔ－ブトキシカルボニルピペリジン－４－イルオキシ）フェニル］－Ｎ－［３－（５－シアノ－２－メチルフェニル）－２－（Ｅ）－プロペニル］スルファモイル酢酸エチル（２．０３ｇ）を、ジクロロメタン（４０ｍｌ）及びエタノール（４０ｍｌ）の混合溶媒に溶解させ、氷冷下、塩化水素を１時間通じた後、密栓をして室温で６時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をエタノール（４５ｍｌ）に溶解させ、塩化アンモニウム水溶液（０．３６ｇを水１５ｍｌに溶解）及び２８％アンモニア水（０．６８ｍｌ）を加えた後、室温で１２時間放置した。反応液を減圧下濃縮し、残渣をメタノール（３０ｍｌ）に溶解させ、４Ｍ塩化水素酢酸エチル溶液（２ｍｌ）を加えた後、減圧下濃縮した。残渣を分取ＨＰＬＣ（YMC-Pack ODS YMC、溶出溶媒：２０％アセトニトリル／水）にて精製し、得られた無定形固体をメタノール（２０ｍｌ）に溶解させ、４Ｍ塩化水素酢酸エチル溶液（１ｍｌ）を加えた後、これを減圧下濃縮乾固させることにより、表記化合物１．４９ｇ（収率７５％）を無色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.23 (3H, t, J=7.0), 1.82 (2H, m), 2.09 (2H, m), 2.22 (3H, s), 3.05 (2H, m), 3.21 (2H, m), 4.19 (2H, q, J=7.0), 4.34 (2H, s), 4.46 (2H, d, J=6.5), 4.66 (1H, m), 6.30 (1H, dt, J=16.0, 6.5), 6.66 (1H, d, J=16.0), 7.05 (2H, d, J=9.5), 7.37 (1H, d, J=7.5), 7.38 (2H, d, J=9.5), 7.61 (1H, dd, J=7.5, 2.0), 7.86 (1H, d, J=2.0) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1738, 1674.

（ｂ）　Ｎ－［４－（１－アセトイミドイルピペリジン－４－イルオキシ）フェニル］－Ｎ－［３－（５－アミジノ－２－メチルフェニル）－２－（Ｅ）－プロペニル］スルファモイル酢酸エチル２塩酸塩

N－［3－（5－アミジノ－2－メチルフェニル）－2－（E）－プロペニル］－N－［4－（ピペリジン－4－イルオキシ）フェニル］スルファモイル酢酸エチル2塩酸塩（1．43g）を、エタノール（40ml）に溶解させ、エチルアセトイミデート塩酸塩（0．60g）及びトリエチルアミン（1．4ml）を加えた後、室温で13時間撹拌した。反応液に4M塩化水素酢酸エチル溶液（2ml）を加えた後、減圧下濃縮した。残渣を分取ＨＰＬＣ（YMC-Pack ODS YMC、溶出溶媒：25％アセトニトリル／水）にて精製した後、得られた無定形固体をメタノール（20ml）に溶解させ、4M塩化水素酢酸エチル溶液（0．8ml）を加えた後、これを減圧下濃縮乾固させることにより、表記化合物1．18g（収率77％）を無色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.23 (3H, t, J=7.0), 1.67-1.80 (2H, m), 2.05 (2H, m), 2.22 (3H, s), 2.30 (3H, s), 3.49 - 3.61 (2H, m), 3.72 (1H, m), 3.83 (1H, m), 4.19 (2H, q, J=7.0), 4.35 (2H, s), 4.46 (2H, d, J=6.0), 4.72 (1H, m), 6.32 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.66 (1H, d, J=16.0), 7.06 (2H, d, J=9.5), 7.38 (1H, d, J=9.0), 7.39 (2H, d, J=9.5), 7.64 (1H, dd, J=9.0, 2.0), 7.88 (1H, d, J=2.0) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1738, 1675, 1626.

実施例13

N－［4－（1－アセトイミドイルピペリジン－4－イルオキシ）－3－トリフルオロメチルフェニル］－N－［3－（3－アミジノフェニル）－2－（E）－プロペニル］スルファモイル酢酸エチル2塩酸塩　（例示化合物番号：1440）

（a）　N－［3－（3－アミジノフェニル）－2－（E）－プロペニル］－N－［4－（ピペリジン－4－イルオキシ）－3－トリフルオロメチルフェニル］スルファモイル酢酸エチル2塩酸塩

N－［4－（1－t－ブトキシカルボニルピペリジン－4－イルオキシ）－3－トリフルオロメチルフェニル］－N－［3－（3－シアノフェニル）－2－（E）－プロペニル］スルファモイル酢酸エチル（2．06g）を、ジクロロメタン（50ml）

及びエタノール（２５ｍｌ）の混合溶媒に溶解させ、氷冷下、塩化水素を１時間通じた後、密栓をして室温で６時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をエタノール（４５ｍｌ）に溶解させ、塩化アンモニウム水溶液（０．３４ｇを水１５ｍｌに溶解）及び２８％アンモニア水（０．６３ｍｌ）を加えた後、室温で１２時間放置した。反応液を減圧下濃縮し、残渣をメタノール（３０ｍｌ）に溶解させ、４Ｍ塩化水素ジオキサン溶液（２．５ｍｌ）を加えた後、減圧下濃縮した。残渣を分取ＨＰＬＣ（YMC-Pack ODS YMC、溶出溶媒：２５％アセトニトリル／水）にて精製し、得られた無定形固体をメタノール（２０ｍｌ）に溶解させ、４Ｍ塩化水素ジオキサン溶液（０．５ｍｌ）を加えた後、これを減圧下濃縮乾固させることにより、表記化合物１．２１ｇ（収率６０％）を無色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.22 (3H, t, J=7.0), 1.87 (2H, m), 2.08 (2H, m), 3.11 (2H, m), 3.33 (2H, m), 4.18 (2H, q, J=7.0), 4.44 (2H, s), 4.50 (2H, d, J=6.5), 4.89 (1H, m), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 6.5), 6.57 (1H, d, J=16.0), 7.39 (1H, d, J=9.0), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.66-7.73 (4H, m), 7.85 (1H, s) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1738, 1676.

（ｂ）N－［４－（１－アセトイミドイルピペリジン－４－イルオキシ）－３－トリフルオロメチルフェニル］－N－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（E）－プロペニル］スルファモイル酢酸エチル２塩酸塩

N－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（E）－プロペニル］－N－［４－（ピペリジン－４－イルオキシ）－３－トリフルオロメチルフェニル］スルファモイル酢酸エチル２塩酸塩（１．１３ｇ）を、エタノール（２０ｍｌ）に溶解させ、エチルアセトイミデート塩酸塩（０．６５ｇ）及びトリエチルアミン（１．２０ｍｌ）を加えた後、室温で１３時間攪拌した。反応液に４Ｍ塩化水素ジオキサン溶液（２ｍｌ）を加えた後、減圧下濃縮した。残渣を分取ＨＰＬＣ（YMC-Pack ODS YMC、溶出溶媒：３０％アセトニトリル／水）にて精製した後、得られた無定形固体をメタノール（２０ｍｌ）に溶解させ、４Ｍ塩化水素酢酸エチル溶液（０．５ｍｌ）を加えた後、これを減圧下濃縮乾固させることにより、表記化合物１．０４ｇ（収率８７％）を無色無

定形固体として得た。

^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.22 (3H, t, J=7.0), 1.81 (2H, m), 2.07 (2H, m), 2.30 (3H, s), 3.59-3.73 (4H, m), 4.19 (2H, q, J=7.0), 4.46 (2H, s), 4.50 (2H, d, J=6.5), 4.96 (1H, m), 6.47 (1H, dt, J=16.5, 6.5), 6.58 (1H, d, J=16.5), 7.44 (1H, d, J=9.5), 7.56 (1H, t, J=8.0), 7.71 (4H, m), 7.90 (1H, s) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1739, 1673, 1618.

実施例１４

N－［４－（１－アセトイミドイルピペリジン－４－イルオキシ）－３－メチルフェニル］－N－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（E）－プロペニル］スルファモイル酢酸エチル２塩酸塩　（例示化合物番号：１４２０）

（a）　N－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（E）－プロペニル］－N－［３－メチル－４－（ピペリジン－４－イルオキシ）フェニル］スルファモイル酢酸エチル２塩酸塩

N－［４－（１－t－ブトキシカルボニルピペリジン－４－イルオキシ）－３－メチルフェニル］－N－［３－（３－シアノフェニル）－２－（E）－プロペニル］スルファモイル酢酸エチル（１．９０g）を、ジクロロメタン（４０ml）及びエタノール（４０ml）の混合溶媒に溶解させ、氷冷下、塩化水素を１時間通じた後、密栓をして室温で５時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をエタノール（４５ml）に溶解させ、塩化アンモニウム水溶液（０．３４gを水１５mlに溶解）及び２８％アンモニア水（０．６４ml）を加えた後、室温で１３時間放置した。反応液を減圧下濃縮し、残渣をメタノール（２０ml）に溶解させ、４M塩化水素酢酸エチル溶液（２ml）を加えた後、減圧下濃縮した。残渣を分取ＨＰＬＣ（YMC-Pack ODS YMC、溶出溶媒：２０％アセトニトリル／水）にて精製した後、得られた無定形固体をメタノール（２０ml）に溶解させ、４M塩化水素酢酸エチル溶液（１ml）を加えた後、これを減圧下濃縮乾固させることにより、表記化合物１．３６g（収率７３％）を無色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.23 (3H, t, J=7.0), 1.87 (2H, m), 2.10 (2H, m), 2.17 (3H, s), 3.07 (2H, m), 3.17 (2H, m), 4.20 (2H, q, J=7.0), 4.33 (2H, s), 4.44 (2H, d, J=6.0), 4.65 (1H, m), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.56 (1H, d, J=16.0), 7.05 (1H, d, J=9.0), 7.24 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.29 (1H, d, J=2.5), 7.54 (1H, t, J=8.0), 7.71 (2H, m), 7.90 (1H, s) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1738, 1675.

（ｂ）　N－［４－（１－アセトイミドイルピペリジン－４－イルオキシ）－３－メチルフェニル］－N－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（E）－プロペニル］スルファモイル酢酸エチル２塩酸塩

N－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（E）－プロペニル］－N－［３－メチル－４－（ピペリジン－４－イルオキシ）フェニル］スルファモイル酢酸エチル２塩酸塩（１．２３ｇ）を、エタノール（４０ｍｌ）に溶解させ、エチルアセトイミデート塩酸塩（０．５２ｇ）及びトリエチルアミン（１．２０ｍｌ）を加えた後、室温で１３時間攪拌した。反応液に４M塩化水素ジオキサン溶液（２ｍｌ）を加えた後、減圧下濃縮した。残渣を分取ＨＰＬＣ（YMC-Pack ODS YMC、溶出溶媒：２２％アセトニトリル／水）にて精製した後、得られた無定形固体をメタノール（２０ｍｌ）に溶解させ、４M塩化水素酢酸エチル溶液（０．６ｍｌ）を加えた後、これを減圧下濃縮乾固させることにより、表記化合物１．１０ｇ（収率８４％）を無色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.24 (3H, t, J=7.0), 1.77 (2H, m), 2.03 (2H, m), 2.16 (3H, s), 2.30 (3H, s), 3.60 - 3.80 (4H, m), 4.20 (2H, q, J=7.0), 4.33 (2H, s), 4.44 (2H, d, J=6.0), 4.73 (1H, m), 6.45 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.56 (1H, d, J=16.0), 7.06 (1H, d, J=9.0), 7.25 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.29 (1H, d, J=2.5), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.71 (2H, m), 7.91 (1H, s) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1738, 1672, 1624.

実施例１５

N－［4－（1－アセトイミドイルピペリジン－4－イルオキシ）フェニル］－N－［3－（3－アミジノ－5－メチルフェニル）－2－（E）－プロペニル］スルファモイル酢酸エチル2塩酸塩　（例示化合物番号：1711）

（a）　N－［3－（3－アミジノ－5－メチルフェニル）－2－（E）－プロペニル］－N－［4－（ピペリジン－4－イルオキシ）フェニル］スルファモイル酢酸エチル2塩酸塩

N－［4－（1－t－ブトキシカルボニルピペリジン－4－イルオキシ）フェニル］－N－［3－（3－シアノ－5－メチルフェニル）－2－（E）－プロペニル］スルファモイル酢酸エチル（1．59g）を、ジクロロメタン（15ml）及びエタノール（15ml）の混合溶媒に溶解させ、氷冷下、塩化水素を1時間通じた後、密栓をして室温で4時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をエタノール（20ml）に溶解させ、塩化アンモニウム水溶液（0．21gを水4mlに溶解）及び28％アンモニア水（0．53ml）を加えた後、室温で終夜放置した。反応液を減圧下濃縮し、残渣を分取HPLC（YMC-Pack ODS YMC、溶出溶媒：20％アセトニトリル／水）にて精製することにより、表記化合物1．10g（収率80％）を無色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (270MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.23 (3H, t, J=7.0), 1.85 (2H, m), 2.10 (2H, m), 2.36 (3H, s), 3.06 (2H, m), 3.18 (2H, m), 4.19 (2H, q, J=7.0), 4.33 (2H, s), 4.44 (2H, d, J=5.5), 4.66 (1H, m), 6.41 (1H, dt, J=16.0, 5.5), 6.51 (1H, d, J=16.0), 7.04 (2H, d, J=9.0), 7.38 (2H, d, J=9.0), 7.54 (1H, s), 7.58 (1H, s), 7.68 (1H, s) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1737, 1674.

（b）　N－［4－（1－アセトイミドイルピペリジン－4－イルオキシ）フェニル］－N－［3－（3－アミジノ－5－メチルフェニル）－2－（E）－プロペニル］スルファモイル酢酸エチル2塩酸塩

N－［3－（3－アミジノ－5－メチルフェニル）－2－（E）－プロペニル］－

N－［4－（ピペリジン－4－イルオキシ）フェニル］スルファモイル酢酸エチル2塩酸塩（800mg）を、エタノール（25ml）に溶解させ、エチルアセトイミデート塩酸塩（1400mg）及びトリエチルアミン（2．2ml）を加えた後、室温で27時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣を分取HPLC（YMC-Pack ODS YMC、溶出溶媒：20％アセトニトリル／水）にて精製した後、得られた無定形固体をエタノール（20ml）に溶解させ、4M塩化水素酢酸エチル溶液（1ml）を加えた後、減圧下濃縮乾固させた。得られた無定形固体を酢酸エチルに懸濁させた後、ろ取することにより、表記化合物400mg（収率41％）を無色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (270MHz, DMSO-d$_6$) δ ppm : 1.23 (3H, t, J=7.0), 1.70 (2H, m), 2.05 (2H, m), 2.30 (3H, s), 2.36 (3H, s), 3.45-3.65 (2H, m), 3.65-3.95 (2H, m), 4.19 (2H, q, J=7.0), 4.34 (2H, s), 4.44 (2H, d, J=5.5), 4.71 (1H, m), 6.41 (1H, dt, J=16.0, 5.5), 6.51 (1H, d, J=16.0), 7.04 (2H, d, J=9.0), 7.39 (2H, d, J=9.0), 7.56 (2H, 2本のs重複), 7.70 (1H, s) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1738, 1672, 1625.

実施例16

N－［4－（1－アセトイミドイルピペリジン－4－イルオキシ）フェニル］－N－［3－（3－アミジノ－5－メチルフェニル）－2－（E）－プロペニル］スルファモイル酢酸2塩酸塩　（例示化合物番号：2208）

N－［4－（1－アセトイミドイルピペリジン－4－イルオキシ）フェニル］－N－［3－（3－アミジノ－5－メチルフェニル）－2－（E）－プロペニル］スルファモイル酢酸エチル2塩酸塩（200mg）を、1M塩酸（8ml）に溶解させ、80℃で8時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣を分取HPLC（YMC-Pack ODS YMC、溶出溶媒：20％アセトニトリル／水）にて精製した後、得られた無定形固体を水に溶解させ、4M塩化水素酢酸エチル溶液（0．2ml）を加えた後、これを減圧下濃縮乾固させることにより、表記化合物110mg（収率57％）を無色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (270MHz, DMSO-d$_6$) δ ppm : 1.60-1.85 (2H, m), 2.05 (2H, m), 2.30 (3H, s), 2.36 (3H, s), 3.40-3.65 (2H, m), 3.65-3.95 (2H, m), 4.20 (2H, s), 4.44 (2H, d, J=5.0), 4.70 (1H, m), 6.41 (1H, dt, J=16.0, 5.0), 6.51 (1H, d, J=16.0), 7.04 (2H, d, J=9.0), 7.39 (2H, d, J=9.0), 7.55 (2H, 2本の s 重複), 7.69 (1H, s) ;
MS (FAB) m/z = 528 (M+H)$^+$.

実施例１７

N－［4－（1－アセトイミドイルピペリジン－4－イルオキシ）フェニル］－N－［3－（3－アミジノ－4－フルオロフェニル）－2－（E）－プロペニル］スルファモイル酢酸エチル２塩酸塩　（例示化合物番号：１６３８）

（ａ）　N－［3－（3－アミジノ－4－フルオロフェニル）－2－（E）－プロペニル］－N－［4－（ピペリジン－4－イルオキシ）フェニル］スルファモイル酢酸エチル２塩酸塩

N－［4－（1－t－ブトキシカルボニルピペリジン－4－イルオキシ）フェニル］－N－［3－（3－シアノ－4－フルオロフェニル）－2－（E）－プロペニル］スルファモイル酢酸エチル（１５３０ｍｇ）を、ジクロロメタン（１５ｍｌ）及びエタノール（１５ｍｌ）の混合溶媒に溶解させ、氷冷下、塩化水素を１．２５時間通じた後、密栓をして室温で４時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をエタノール（２０ｍｌ）に溶解させ、塩化アンモニウム水溶液（２００ｍｇを水４ｍｌに溶解）及び２８％アンモニア水（０．５０ｍｌ）を加えた後、室温で終夜放置した。反応液を減圧下濃縮し、残渣を分取ＨＰＬＣ（YMC-Pack ODS YMC、溶出溶媒：２０％アセトニトリル／水）にて精製することにより、表記化合物５５０ｍｇ（収率４１％）を無色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (270MHz, DMSO-d$_6$) δ ppm : 1.23 (3H, t, J=7.0), 1.75-1.95 (2H, m), 2.00-2.20 (2H, m), 2.95-3.15 (2H, m), 3.15-3.30 (2H, m), 4.19 (2H, q, J=7.0), 4.33 (2H, s), 4.42 (2H, d, J=6.0), 4.65 (1H, m), 6.35 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.53 (1H, d, J=16.0), 7.03 (2H, d, J=9.0), 7.38 (2H, d, J=9.0), 7.42 (1H, m), 7.73 (2H, m)；

IR (KBr, cm^{-1}) : 1737, 1677.

（b） N－［4－（1－アセトイミドイルピペリジン－4－イルオキシ）フェニル］－N－［3－（3－アミジノ－4－フルオロフェニル）－2－（E）－プロペニル］スルファモイル酢酸エチル２塩酸塩

N－［3－（3－アミジノ－4－フルオロフェニル）－2－（E）－プロペニル］－N－［4－（ピペリジン－4－イルオキシ）フェニル］スルファモイル酢酸エチル２塩酸塩（３５０ｍｇ）を、エタノール（１４ｍｌ）に溶解させ、エチルアセトイミデート塩酸塩（１６０ｍｇ）及びトリエチルアミン（０．３６ｍｌ）を加えた後、室温で６時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣を分取ＨＰＬＣ（YMC-Pack ODS YMC、溶出溶媒：２０％アセトニトリル／水）にて精製した後、得られた無定形固体をエタノール（８ｍｌ）に溶解させ、４Ｍ塩化水素酢酸エチル溶液（０．５ｍｌ）を加えた後、これを減圧下濃縮乾固させることにより、表記化合物２７９ｍｇ（収率６５％）を無色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (270MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.23 (3H, t, J=7.0), 1.73 (2H, m), 2.05 (2H, m), 2.29 (3H, s), 3.40-3.65 (2H, m), 3.65-3.90 (2H, m), 4.19 (2H, q, J=7.0), 4.33 (2H, s), 4.42 (2H, d, J=5.5), 4.71 (1H, m), 6.35 (1H, dt, J=16.0, 5.5), 6.54 (1H, d, J=16.0), 7.04 (2H, d, J=9.0), 7.38 (2H, d, J=9.0), 7.40 (1H, m), 7.73 (2H, m)；

IR (KBr, cm^{-1}) : 1738, 1675, 1618.

実施例１８

N－［4－（1－アセトイミドイルピペリジン－4－イルオキシ）フェニル］－N－［3－（3－アミジノフェニル）－2－（E）－プロペニル］アセトアミド２塩酸塩　（例示化合物番号：９４８）

（a） N－［3－（3－アミジノフェニル）－2－（E）－プロペニル］－N－

［4－（ピペリジン－4－イルオキシ）フェニル］アセトアミド2塩酸塩

N－［4－（1－t－ブトキシカルボニルピペリジン－4－イルオキシ）フェニル］－N－［3－（3－シアノフェニル）－2－（E）－プロペニル］アセトアミド（1203mg）を、ジクロロメタン（60ml）及びエタノール（30ml）の混合溶媒に溶解させ、氷冷下、塩化水素を1時間通じた後、密栓をして室温で7時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をエタノール（50ml）に溶解させ、塩化アンモニウム水溶液（271mgを水25mlに溶解）及び28%アンモニア水（0.51ml）を加えた後、室温で12時間放置した。反応液に4M塩化水素ジオキサン溶液（1.5ml）を加え、減圧下濃縮した。残渣を分取HPLC（YMC-Pack ODS YMC、溶出溶媒：13%アセトニトリル／水）にて精製した後、得られた無定形固体をメタノール（10ml）に溶解させ、4M塩化水素ジオキサン溶液（1.5ml）を加えた後、これを減圧下濃縮乾固させた。得られた無定形固体を水（約10ml）に溶解させた後、凍結乾燥に付すことにより、表記化合物853mg（収率72%）を淡黄色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (270MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.78 (3H, s), 1.83 (2H, m), 2.11 (2H, m), 2.90-3.30 (4H, m), 4.39 (2H, m), 4.50-4.80 (1H, m), 6.40-6.60 (2H, m), 7.04 (2H, d, J=9.0), 7.28 (2H, d, J=9.0), 7.55 (1H, t, J=7.5), 7.71 (1H, d, J=7.5), 7.73 (1H, d, J=7.5), 7.94 (1H, s) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1675, 1626.

（b）　N－［4－（1－アセトイミドイルピペリジン－4－イルオキシ）フェニル］－N－［3－（3－アミジノフェニル）－2－（E）－プロペニル］アセトアミド2塩酸塩

N－［3－（3－アミジノフェニル）－2－（E）－プロペニル］－N－［4－（ピペリジン－4－イルオキシ）フェニル］アセトアミド2塩酸塩（400mg）を、メタノール（20ml）に溶解させ、エチルアセトイミデート塩酸塩（320mg）及びトリエチルアミン（0.60ml）を室温で加えた後、同温で12時間撹拌した。反応液に4M塩化水素ジオキサン溶液（1ml）を加えた後、減圧下濃縮し、残渣を

分取ＨＰＬＣ（YMC-Pack ODS YMC、溶出溶媒：１５％アセトニトリル／水）にて精製した後、得られた無定形固体をメタノール（１０ｍｌ）に溶解させ、４M塩化水素ジオキサン溶液（０．５ｍｌ）を加えた後、これを減圧下濃縮乾固させた。得られた無定形固体を水（約１０ｍｌ）に溶解させた後、凍結乾燥に付すことにより、表記化合物３４２ｍｇ（収率７９％）を無色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (270MHz, DMSO-d$_6$) δ ppm : 1.74 (2H, m), 1.78 (3H, s), 2.04 (2H, m), 2.31 (3H, s), 3.45-3.95 (4H, m), 4.39 (2H, m), 4.60-4.80 (1H, m), 6.40-6.60 (2H, m), 7.05 (2H, d, J=8.5), 7.28 (2H, d, J=8.5), 7.55 (1H, t, J=7.5), 7.65-7.80 (2H, m), 7.95 (1H, s) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1672, 1624.

実施例１９

N－［４－（１－アセトイミドイルピペリジン－４－イルオキシ）フェニル］－N－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（E）－プロペニル］－２－ヒドロキシアセトアミド２塩酸塩　（例示化合物番号：１０１４）

（ａ）　N－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（E）－プロペニル］－N－［４－（ピペリジン－４－イルオキシ）フェニル］－２－ヒドロキシアセトアミド２塩酸塩

N－［４－（１－ｔ－ブトキシカルボニルピペリジン－４－イルオキシ）フェニル］－N－［３－（３－シアノフェニル）－２－（E）－プロペニル］－２－ヒドロキシアセトアミド（９７７ｍｇ）を、ジクロロメタン（３０ｍｌ）及びエタノール（１５ｍｌ）の混合溶媒に溶解させ、氷冷下、塩化水素を１時間通じた後、密栓をして室温で７時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をエタノール（２０ｍｌ）に溶解させ、塩化アンモニウム水溶液（２１３ｍｇを水１０ｍｌに溶解）及び２８％アンモニア水（０．４０ｍｌ）を加えた後、室温で１２時間放置した。反応液に４M塩化水素ジオキサン溶液（１ｍｌ）を加えた後、減圧下濃縮し、残渣を分取ＨＰＬＣ（YMC-Pack ODS YMC、溶出溶媒：１１％アセトニトリル／水）にて精製した後、

得られた無定形固体をメタノール（１０ｍｌ）に溶解させ、４Ｍ塩化水素ジオキサン溶液（０．５ｍｌ）を加えた後、これを減圧下濃縮乾固させた。得られた無定形固体を水（約１０ｍｌ）に溶解させた後、凍結乾燥に付すことにより、表記化合物６８５ｍｇ（収率７２％）を無色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (270MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.84 (2H, m), 2.10 (2H, m), 2.90-3.80 (6H, m), 4.36 (2H, m), 4.65 (1H, m), 6.50 (2H, m), 7.03 (2H, d, J=8.5), 7.28 (2H, d, J=8.5), 7.55 (1H, t, J=7.5), 7.65-7.80 (2H, m), 7.92 (1H, s) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1673.

（ｂ）　N－［４－（１－アセトイミドイルピペリジン－４－イルオキシ）フェニル］－N－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（E）－プロペニル］－２－ヒドロキシアセトアミド２塩酸塩

N－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（E）－プロペニル］－N－［４－（ピペリジン－４－イルオキシ）フェニル］－２－ヒドロキシアセトアミド２塩酸塩（３８５ｍｇ）を、メタノール（２０ｍｌ）に溶解させ、エチルアセトイミデート塩酸塩（３００ｍｇ）及びトリエチルアミン（０．５６ｍｌ）を室温で加えた後、同温で１２時間攪拌した。反応液に４Ｍ塩化水素ジオキサン溶液（１ｍｌ）を加えた後、減圧下濃縮し、残渣を分取ＨＰＬＣ（YMC-Pack ODS YMC、溶出溶媒：１４％アセトニトリル／水）にて精製した後、得られた無定形固体をメタノール（１０ｍｌ）に溶解させ、４Ｍ塩化水素ジオキサン溶液（０．５ｍｌ）を加えた後、これを減圧下濃縮乾固させた。得られた無定形固体を水（約１０ｍｌ）に溶解させた後、凍結乾燥に付すことにより、表記化合物３３６ｍｇ（収率８０％）を無色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (270MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.73 (2H, m), 2.05 (2H, m), 2.30 (3H, s), 3.30-3.90 (6H, m), 4.39 (2H, m), 4.69 (1H, m), 6.40-6.60 (2H, m), 7.04 (2H, d, J=9.0), 7.28 (2H, d, J=9.0), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.65-7.80 (2H, m), 7.93 (1H, s) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1671.

実施例２０

3－［3－［N－［4－（1－アセトイミドイルピペリジン－4－イルオキシ）フェニル］－N－ベンジルアミノ］－1－（E）－プロペニル］ベンズアミジン３塩酸塩　（例示化合物番号：８６４）

（a）　3－［3－［N－ベンジル－N－［4－（ピペリジン－4－イルオキシ）フェニル］アミノ］－1－（E）－プロペニル］ベンズアミジン３塩酸塩

3－［3－［N－ベンジル－N－［4－（1－t－ブトキシカルボニルピペリジン－4－イルオキシ）フェニル］アミノ］－1－（E）－プロペニル］ベンゾニトリル（９１６mg）を、ジクロロメタン（３０ml）及びエタノール（１５ml）の混合溶媒に溶解させ、氷冷下、塩化水素を１時間通じた後、密栓をして室温で７時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をエタノール（２０ml）に溶解させ、塩化アンモニウム水溶液（１８７mgを水１０mlに溶解）及び２８％アンモニア水（０．４６ml）を加えた後、室温で１２時間放置した。反応液に４M塩化水素ジオキサン溶液（１ml）を加えた後、減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［Cosmosil（登録商標）75C18 - PREP；Nacalai Tesque、溶出溶媒：５％アセトニトリル／水）にて精製した後、得られた無定形固体をメタノール（１０ml）に溶解させ、４M塩化水素ジオキサン溶液（０．５ml）を加えた後、これを減圧下濃縮乾固させた。得られた無定形固体を水（約１０ml）に溶解させた後、凍結乾燥に付すことにより、表記化合物５８１mg（収率６０％）を淡褐色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.78 (2H, m), 2.03 (2H, m), 2.98 (2H, m), 3.15 (2H, m), 4.35 (2H, m), 4.50 (1H, m), 4.76 (2H, m), 6.61 (1H, dt, J=16.0, 6.5), 6.70 (1H, d, J=16.0), 6.93 (2H, m), 7.20-7.35 (3H, m), 7.35-7.50 (4H, m), 7.57 (1H, t, J=8.0), 7.70 (1H, d, J=8.0), 7.73 (1H, d, J=8.0), 7.89 (1H, s) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1675.

（b）　3－［3－［N－［4－（1－アセトイミドイルピペリジン－4－イルオ

キシ）フェニル］－Ｎ－ベンジルアミノ］－１－（Ｅ）－プロペニル］ベンズアミジン３塩酸塩

３－［３－［Ｎ－ベンジル－Ｎ－［４－（ピペリジン－４－イルオキシ）フェニル］アミノ］－１－（Ｅ）－プロペニル］ベンズアミジン３塩酸塩（３３５ｍｇ）を、メタノール（２０ｍｌ）に溶解させ、エチルアセトイミデート塩酸塩（２３０ｍｇ）及びトリエチルアミン（０．５１ｍｌ）を室温で加えた後、同温で１２時間撹拌した。反応液に４Ｍ塩化水素ジオキサン溶液（１ｍｌ）を加えた後、減圧下濃縮し、残渣を分取ＨＰＬＣ（YMC-Pack ODS YMC、溶出溶媒：３０％アセトニトリル／水）にて精製した後、得られた無定形固体をメタノール（１０ｍｌ）に溶解させ、４Ｍ塩化水素ジオキサン溶液（０．５ｍｌ）を加えた後、これを減圧下濃縮乾固させた。得られた無定形固体を水（約１０ｍｌ）に溶解させた後、凍結乾燥に付すことにより、表記化合物２５２ｍｇ（収率７０％）を無色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (270MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.50-1.75 (2H, m), 1.96 (2H, m), 2.29 (3H, s), 3.40 -3.90 (4H, m), 4.40 (2H, m), 4.50-4.90 (3H, m), 6.63 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.74 (1H, d, J=16.0), 6.97 (2H, d, J=8.5), 7.15-7.30 (3H, m), 7.40-7.60 (4H, m), 7.56 (1H, t, J=7.5), 7.66 (1H, d, J=7.5), 7.77 (1H, d, J=7.5), 7.92 (1H, s) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1672, 1624.

実施例２１

３－［３－［Ｎ－［４－（１－アセトイミドイルピペリジン－４－イルオキシ）フェニル］アミノ］－１－（Ｅ）－プロペニル］ベンズアミジン３塩酸塩

（例示化合物番号：１７７）

（ａ） ３－［３－［Ｎ－［４－（ピペリジン－４－イルオキシ）フェニル］アミノ］－１－（Ｅ）－プロペニル］ベンズアミジン３塩酸塩

３－［３－［Ｎ－［４－（１－ｔ－ブトキシカルボニルピペリジン－４－イルオキシ）フェニル］アミノ］－１－（Ｅ）－プロペニル］ベンゾニトリル（９００ｍｇ）

を、ジクロロメタン（３０ｍｌ）及びエタノール（１５ｍｌ）の混合溶媒に溶解させ、氷冷下、塩化水素を１時間通じた後、密栓をして室温で７時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をエタノール（２０ｍｌ）に溶解させ、塩化アンモニウム水溶液（２２２ｍｇを水１０ｍｌに溶解）及び２８％アンモニア水（０．５４ｍｌ）を加えた後、室温で１２時間放置した。反応液に４Ｍ塩化水素ジオキサン溶液（１ｍｌ）を加えた後、減圧下濃縮し、残渣を分取ＨＰＬＣ（YMC-Pack ODS YMC、溶出溶媒：１５％アセトニトリル／水）にて精製した後、得られた無定形固体をメタノール（１０ｍｌ）に溶解させ、４Ｍ塩化水素ジオキサン溶液（０．５ｍｌ）を加えた後、これを減圧下濃縮乾固させることにより、表記化合物７３５ｍｇ（収率７７％）を黄色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d$_6$) δ ppm : 1.82 (2H, m), 2.05 (2H, m), 3.03 (2H, m), 3.20 (2H, m), 3.95-4.10 (2H, m), 4.50-4.65 (1H, m), 6.55 (1H, dt, J=16.0, 6.5), 6.79 (1H, d, J=16.0), 7.05 (2H, m), 7.20-7.45 (2H, m), 7.61 (1H, t, J=8.0), 7.70-7.80 (2H, m), 7.87 (1H, s) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1675.

（ｂ）　3－［3－［N－［4－（1－アセトイミドイルピペリジン－4－イルオキシ）フェニル］アミノ］－1－（E）－プロペニル］ベンズアミジン３塩酸塩

3－［3－［N－［4－（ピペリジン－4－イルオキシ）フェニル］アミノ］－1－（E）－プロペニル］ベンズアミジン３塩酸塩（３４５ｍｇ）を、メタノール（２０ｍｌ）に溶解させ、エチルアセトイミデート塩酸塩（１８５ｍｇ）及びトリエチルアミン（０．５２ｍｌ）を室温で加えた後、同温で１２時間攪拌した。反応液に４Ｍ塩化水素ジオキサン溶液（１ｍｌ）を加えた後、減圧下濃縮し、残渣を分取ＨＰＬＣ（YMC-Pack ODS YMC、溶出溶媒：３０％アセトニトリル／水）にて精製した後、得られた無定形固体をメタノール（１０ｍｌ）に溶解させ、４Ｍ塩化水素ジオキサン溶液（０．５ｍｌ）を加えた後、これを減圧下濃縮乾固させた。得られた無定形固体を水（約１０ｍｌ）に溶解させた後、凍結乾燥に付すことにより、表記化合物２７２ｍｇ（収率７２％）を黄色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (270MHz, DMSO-d$_6$) δ ppm : 1.73 (2H, m), 2.05 (2H, m), 2.30 (S, 3H), 3.40-3.95 (4H, m), 4.06 (2H, d, J=6.5), 4.69 (1H, m), 6.56 (1H, dt, J=16.0, 6.5), 6.80 (1H, d, J=16.0), 7.10 (2H, d, J=9.0), 7.35-7.55 (2H, m), 7.60 (1H, t, J=8.0), 7.70-7.80(2H, m), 7.87 (1H, s) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1672, 1625.

実施例２２

３－［３－［Ｎ－［４－（１－アセトイミドイルピペリジン－４－イルオキシ）フェニル］－Ｎ－イソプロピルアミノ］－１－（Ｅ）－プロペニル］ベンズアミジン３塩酸塩　（例示化合物番号：３５８）

（ａ）　３－［３－［Ｎ－イソプロピル－Ｎ－［４－（ピペリジン－４－イルオキシ）フェニル］アミノ］－１－（Ｅ）－プロペニル］ベンズアミジン３塩酸塩

３－［３－［Ｎ－４－（１－ｔ－ブトキシカルボニルピペリジン－４－イルオキシ）フェニル－Ｎ－イソプロピルアミノ］－１－（Ｅ）－プロペニル］ベンゾニトリル（７０５ｍｇ）を、ジクロロメタン（３０ｍｌ）及びエタノール（１５ｍｌ）の混合溶媒に溶解させ、氷冷下、塩化水素を１時間通じた後、密栓をして室温で７時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をエタノール（２０ｍｌ）に溶解させ、塩化アンモニウム水溶液（１５９ｍｇを水１０ｍｌに溶解）及び２８％アンモニア水（０．３９ｍｌ）を加えた後、室温で１２時間放置した。反応液に４M塩化水素ジオキサン溶液（１ｍｌ）を加えた後、減圧下濃縮し、残渣を分取ＨＰＬＣ（YMC-Pack ODS YMC、溶出溶媒：１５％アセトニトリル／水）にて精製した後、得られた無定形固体をメタノール（１０ｍｌ）に溶解させ、４M塩化水素ジオキサン溶液（０．５ｍｌ）を加えた後、これを減圧下濃縮乾固させた。得られた無定形固体を水（約１０ｍｌ）に溶解させた後、凍結乾燥に付すことにより、表記化合物５７０ｍｇ（収率７０％）を淡褐色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (270MHz, DMSO-d$_6$) δ ppm : 1.16 (3H, m), 1.40 (3H, m), 1.82 (2H, m), 2.07 (2H, m), 3.03 (2H, m), 3.18 (2H, m), 3.98 (1H, m), 4.41 (2H, m), 4.68(1H, m), 6.40 (1H, m), 6.72 (1H, d, J=16.0), 7.13 (2H, m), 7.50-7.65 (2H, m), 7.70-7.85 (4H, m) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1675.

（b） 3－［3－［N－［4－（1－アセトイミドイルピペリジン－4－イルオキシ）フェニル］－N－イソプロピルアミノ］－1－（E）－プロペニル］ベンズアミジン3塩酸塩

3－［3－［N－イソプロピル－N－［4－（ピペリジン－4－イルオキシ）フェニル］アミノ］－1－（E）－プロペニル］ベンズアミジン3塩酸塩（310mg）を、メタノール（20ml）に溶解させ、エチルアセトイミデート塩酸塩（229mg）及びトリエチルアミン（0.52ml）を室温で加えた後、同温で12時間撹拌した。反応液に4M塩化水素ジオキサン溶液（1ml）を加えた後、減圧下濃縮し、残渣を分取HPLC（YMC-Pack ODS YMC、溶出溶媒：15％アセトニトリル／水）にて精製した後、得られた無定形固体をメタノール（10ml）に溶解させ、4M塩化水素ジオキサン溶液（0.5ml）を加えた後、これを減圧下濃縮乾固させた。得られた無定形固体を水（約10ml）に溶解させた後、凍結乾燥に付すことにより、表記化合物259mg（収率77％）を淡褐色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (270MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.17 (3H, d, J=6.0), 1.43 (3H, d, J=6.0), 1.70 (2H, m), 2.04 (2H, m), 2.31 (3H, s), 3.45-4.05 (5H, m), 4.41 (2H, m), 4.74 (1H, m), 6.42 (1H, dt, J=16.0, 7.0), 6.73 (1H, d, J=16.0), 7.15 (2H, d, J=8.5), 7.50-7.65 (2H, m), 7.70-7.90 (4H, m) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1672, 1623.

実施例23

2－［N－［4－（1－アセトイミドイルピペリジン－4－イルオキシ）フェニル］－N－［3－（3－アミジノフェニル）－2－（E）－プロペニル］アミノ］酢酸エチル3塩酸塩 （例示化合物番号：668）

（a）　2－［N－［3－（3－アミジノフェニル）－2－（E）－プロペニル］－N－［4－（ピペリジン－4－イルオキシ）フェニル］アミノ］酢酸エチル3塩酸塩

2－［N－［4－（1－t－ブトキシカルボニルピペリジン－4－イルオキシ）フェニル］－N－［3－（3－シアノフェニル）－2－（E）－プロペニル］アミノ］酢酸エチル（1305mg）を、ジクロロメタン（30ml）及びエタノール（15ml）の混合溶媒に溶解させ、氷冷下、塩化水素を1時間通じた後、密栓をして室温で7時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をエタノール（20ml）に溶解させ、塩化アンモニウム水溶液（269mgを水10mlに溶解）及び28％アンモニア水（0．66ml）を加えた後、室温で12時間放置した。反応液に4M塩化水素ジオキサン溶液（1ml）を加えた後、減圧下濃縮し、残渣を分取HPLC（YMC-Pack ODS YMC、溶出溶媒：20％アセトニトリル／水）にて精製した後、得られた無定形固体をメタノール（10ml）に溶解させ、4M塩化水素ジオキサン溶液（0．5ml）を加えた後、これを減圧下濃縮乾固させた。得られた無定形固体を水（約10ml）に溶解させた後、凍結乾燥に付すことにより、表記化合物652mg（収率48％）を淡黄色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (270MHz, DMSO-d$_6$) δ ppm : 1.18 (3H, t, J=7.0), 1.80 (2H, m), 2.04 (2H, m), 3.00 (2H, m), 3.17 (2H, m), 4.11 (2H, q, J=7.0), 4.10-4.20 (4H, m), 4.42 (1H, m), 6.55 (1H, dt, J=16.0, 5.0), 6.65 (2H, d, J=9.0), 6.67 (1H, d, J=16.0), 6.87 (2H, d, J=9.0), 7.56 (1H, t, J=7.5), 7.65-7.80 (2H, m), 7.91 (1H, s) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1747, 1675.

（b）　2－［N－［4－（1－アセトイミドイルピペリジン－4－イルオキシ）フェニル］－N－［3－（3－アミジノフェニル）－2－（E）－プロペニル］アミノ］酢酸エチル3塩酸塩

2－［N－［3－（3－アミジノフェニル）－2－（E）－プロペニル］－N－［4－（ピペリジン－4－イルオキシ）フェニル］アミノ］酢酸エチル3塩酸塩（400

ｍｇ）を、メタノール（２０ｍｌ）に溶解させ、エチルアセトイミデート塩酸塩（２７０ｍｇ）及びトリエチルアミン（０．６１ｍｌ）を室温で加えた後、同温で１２時間攪拌した。反応液に４Ｍ塩化水素ジオキサン溶液（１ｍｌ）を加えた後、減圧下濃縮し、残渣を分取ＨＰＬＣ（YMC-Pack ODS YMC、溶出溶媒：２４％アセトニトリル／水）にて精製した後、得られた無定形固体をメタノール（１０ｍｌ）に溶解させ、４Ｍ塩化水素ジオキサン溶液（０．５ｍｌ）を加えた後、これを減圧下濃縮乾固させた。得られた無定形固体を水（約１０ｍｌ）に溶解させた後、凍結乾燥に付すことにより、表記化合物３５０ｍｇ（収率８１％）を淡黄色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (270MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.18 (3H, t, J=7.0), 1.70 (2H, m), 1.99 (2H, m), 2.31 (3H, s), 3.45-3.85 (4H, m), 4.11 (2H, q, J=7.0), 4.15-4.25 (4H, m), 4.48 (1H, m), 6.56 (1H, dt, J=16.0, 4.5), 6.66 (2H, d, J=9.0), 6.67 (1H, d, J=16.0), 6.88 (2H, d, J=9.0), 7.56 (1H, t, J=8.0), 7.65-7.80 (2H, m), 7.92 (1H, s) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1747, 1672, 1623.

実施例２４

３－［３－［Ｎ－［４－（１－アセトイミドイルピペリジン－４－イルオキシ）フェニル］－Ｎ－エチルアミノ］－１－（Ｅ）－プロペニル］ベンズアミジン３塩酸塩

（例示化合物番号：２９７）

（ａ）　３－［３－［Ｎ－エチル－Ｎ－［４－（ピペリジン－４－イルオキシ）フェニル］アミノ］－１－（Ｅ）－プロペニル］ベンズアミジン３塩酸塩

３－［３－［Ｎ－［４－（１－ｔ－ブトキシカルボニルピペリジン－４－イルオキシ）フェニル］－Ｎ－エチルアミノ］－１－（Ｅ）－プロペニル］ベンゾニトリル（７７０ｍｇ）を、ジクロロメタン（３０ｍｌ）及びエタノール（１５ｍｌ）の混合溶媒に溶解させ、氷冷下、塩化水素を１時間通じた後、密栓をして室温で７時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をエタノール（２０ｍｌ）に溶解させ、塩化アンモニウム水溶液（１７８ｍｇを水１０ｍｌに溶解）及び２８％アンモニア水（０．４４

ｍｌ）を加えた後、室温で１２時間放置した。反応液に４Ｍ塩化水素ジオキサン溶液（１ｍｌ）を加えた後、減圧下濃縮し、残渣を分取ＨＰＬＣ（YMC-Pack ODS YMC、溶出溶媒：２０％アセトニトリル／水）にて精製した後、得られた無定形固体をメタノール（１０ｍｌ）に溶解させ、４Ｍ塩化水素ジオキサン溶液（０．５ｍｌ）を加えた後、これを減圧下濃縮乾固させた。得られた無定形固体を水（約１０ｍｌ）に溶解させた後、凍結乾燥に付すことにより、表記化合物５７０ｍｇ（収率７０％）を無色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (270MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.07 (3H, t, J=7.0), 1.83 (2H, m), 2.10 (2H, m), 2.95-3.25 (4H, m), 3.60 (2H, m), 4.30 (2H, m), 4.69 (1H, m), 6.48 (1H, dt, J=16.0, 7.0), 6.72 (1H, d, J=16.0), 7.15 (2H, d, J=8.5), 7.56 (1H, t, J=7.5), 7.66 (1H, d, J=7.5), 7.70-8.00 (4H, m) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1675.

（ｂ）　３－［３－［Ｎ－［４－（１－アセトイミドイルピペリジン－４－イルオキシ）フェニル］－Ｎ－エチルアミノ］－１－（Ｅ）－プロペニル］ベンズアミジン３塩酸塩

３－［３－［Ｎ－エチル－Ｎ－［４－（ピペリジン－４－イルオキシ）フェニル］アミノ］－１－（Ｅ）－プロペニル］ベンズアミジン３塩酸塩（４２０ｍｇ）を、メタノール（２０ｍｌ）に溶解させ、エチルアセトイミデート塩酸塩（３１９ｍｇ）及びトリエチルアミン（０．７２ｍｌ）を室温で加えた後、同温で１２時間攪拌した。反応液に４Ｍ塩化水素ジオキサン溶液（１ｍｌ）を加えた後、減圧下濃縮し、残渣を分取ＨＰＬＣ（YMC-Pack ODS YMC、溶出溶媒：２０％アセトニトリル／水）にて精製した後、得られた無定形固体をメタノール（１０ｍｌ）に溶解させ、４Ｍ塩化水素ジオキサン溶液（０．５ｍｌ）を加えた後、これを減圧下濃縮乾固させた。得られた無定形固体を水（約１０ｍｌ）に溶解させた後、凍結乾燥に付すことにより、表記化合物２８７ｍｇ（収率６３％）を無色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (270MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.09 (3H, t, J=7.0), 1.71 (2H, m), 2.03 (2H, m), 2.32 (3H, s), 3.50-3.95 (6H, m), 4.30 (2H, m), 4.75 (1H, m), 6.49 (1H, dt, J=16.0, 6.5), 6.73 (1H, d, J=16.0), 7.00-7.30 (2H, m), 7.58 (1H, t, J=7.5), 7.67 (1H, d, J=7.5), 7.75-7.90 (4H, m) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1673, 1623.

実施例２５

N－［4－（1－アセトイミドイルピロリジン－3－イルオキシ）フェニル］－N－［3－（3－アミジノフェニル）－2－（E）－プロペニル］スルファモイル酢酸エチル２塩酸塩　（例示化合物番号：９０）

（ａ）　N－［3－（3－アミジノフェニル）－2－（E）－プロペニル］－N－［4－（ピロリジン－3－イルオキシ）フェニル］スルファモイル酢酸エチル２塩酸塩

N－［4－（1－t－ブトキシカルボニルピロリジン－3－イルオキシ）フェニル］－N－［3－（3－シアノフェニル）－2－（E）－プロペニル］スルファモイル酢酸エチル（２３４９mg）を、ジクロロメタン（６０ml）及びエタノール（３０ml）の混合溶媒に溶解させ、氷冷下、塩化水素を１時間通じた後、密栓をして室温で７時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をエタノール（１００ml）に溶解させ、塩化アンモニウム水溶液（４４０mgを水５０mlに溶解）及び２８％アンモニア水（０．８３ml）を加えた後、室温で１２時間放置した。反応液に４M塩化水素ジオキサン溶液（２ml）を加えた後、減圧下濃縮し、残渣を分取ＨＰＬＣ（YMC-Pack ODS YMC、溶出溶媒：１８％アセトニトリル／水）にて精製した。得られた無定形固体をメタノール（１０ml）に溶解させ、４M塩化水素ジオキサン溶液（０．５ml）を加えた後、これを減圧下濃縮乾固させることにより、表記化合物２７２mg（収率１２％）を無色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (270MHz, DMSO-d$_6$) δ ppm : 1.23 (3H, t, J=7.0), 2.05-2.25 (2H, m), 3.15-3.50 (4H, m), 4.20 (2H, q, J=7.0), 4.34 (2H, s), 4.45 (2H, d, J=5.5), 5.12 (1H, m), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 5.5), 6.56 (1H, d, J=16.0), 7.01 (2H, d, J=9.0), 7.42 (2H, d, J=9.0), 7.54 (1H, t, J=8.0), 7.65-7.75 (2H, m), 7.90 (1H, s) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1737, 1675.

（b）　N－［4－（1－アセトイミドイルピロリジン－3－イルオキシ）フェニル］－N－［3－（3－アミジノフェニル）－2－（E）－プロペニル］スルファモイル酢酸エチル2塩酸塩

N－［3－（3－アミジノフェニル）－2－（E）－プロペニル］－N－［4－（ピロリジン－3－イルオキシ）フェニル］スルファモイル酢酸エチル2塩酸塩（400mg）を、メタノール（20ml）に溶解させ、エチルアセトイミデート塩酸塩（350mg）及びトリエチルアミン（0.50ml）を室温で加えた後、同温で12時間撹拌した。反応液に4M塩化水素ジオキサン溶液（1ml）を加えた後、減圧下濃縮し、残渣を分取HPLC（YMC-Pack ODS YMC、溶出溶媒：20%アセトニトリル／水）にて精製した後、得られた無定形固体をメタノール（10ml）に溶解させ、4M塩化水素ジオキサン溶液（0.5ml）を加えた後、これを減圧下濃縮乾固させた。得られた無定形固体を水（約10ml）に溶解させた後、凍結乾燥に付すことにより、表記化合物255mg（収率59%）を無色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (270MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.23 (3H, t, J=7.0), 2.10-2.30 (2H, m), 2.26 及び 2.29 (合計 3H, 各 s), 3.40-4.05 (4H, m), 4.19 (2H, q, J=7.0), 4.34 (2H, s), 4.45 (2H, d, J=5.5), 5.10-5.30 (1H, m), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 5.5), 6.56 (1H, d, J=16.0), 7.01 及び 7.02 (合計 2H, 各 d, J=9.0), 7.42 及び 7.43 (合計 2H, 各 d, J=9.0), 7.54 (1H, t, J=7.5), 7.65-7.75 (2H, m), 7.91 (1H, s) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1738, 1672, 1629.

実施例26

2－［N－［4－（1－アセトイミドイルピペリジン－4－イルオキシ）フェニル］－N－［3－（3－アミジノフェニル）－2－（E）－プロペニル］アミノ］プロピオン酸エチル3塩酸塩　（例示化合物番号：788）

（a）　2－［N－［3－（3－アミジノフェニル）－2－（E）－プロペニル］

ーNー［4ー（ピペリジンー4ーイルオキシ）フェニル］アミノ］プロピオン酸エチル3塩酸塩

2ー［Nー［4ー（1ーtーブトキシカルボニルピペリジンー4ーイルオキシ）フェニル］ーNー［3ー（3ーシアノフェニル）ー2ー（E）ープロペニル］アミノ］プロピオン酸エチル（882mg）を、ジクロロメタン（30ml）及びエタノール（15ml）の混合溶媒に溶解させ、氷冷下、塩化水素を1時間通じた後、密栓をして室温で7時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をエタノール（20ml）に溶解させ、塩化アンモニウム水溶液（177mgを水10mlに溶解）及び28％アンモニア水（0．43ml）を加えた後、室温で12時間放置した。反応液に4M塩化水素ジオキサン溶液（1ml）を加えた後、減圧下濃縮し、残渣を分取HPLC（YMC-Pack ODS YMC、溶出溶媒：25％アセトニトリル／水）にて精製した。得られた無定形固体をメタノール（10ml）に溶解させ、4M塩化水素ジオキサン溶液（0．5ml）を加えた後、これを減圧下濃縮乾固させることにより、表記化合物384mg及び純度の低い表記化合物200mg（収率41％以上）をそれぞれ褐色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.16 (3H, t, J=7.0), 1.44 (3H, d, J=7.0), 1.78 (2H, m), 2.04 (2H, m), 3.01 (2H, m), 3.18 (2H, m), 4.09 (2H, q, J=7.0), 3.96-4.15 (2H, m), 4.42 (1H, m), 4.55 (1H, q, J=7.0), 6.55 (1H, dt, J=16.0, 4.5), 6.64 (1H, d, J=16.0), 6.72 (2H, d, J=8.5), 6.86 (2H, d, J=8.5), 7.54 (1H, t, J=8.0), 7.67 (1H, d, J=8.0), 7.73 (1H, d, J=8.0), 7.86 (1H, s) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1745, 1681.

（b）　2ー［Nー［4ー（1ーアセトイミドイルピペリジンー4ーイルオキシ）フェニル］ーNー［3ー（3ーアミジノフェニル）ー2ー（E）ープロペニル］アミノ］プロピオン酸エチル3塩酸塩

2ー［Nー［3ー（3ーアミジノフェニル）ー2ー（E）ープロペニル］ーNー［4ー（ピペリジンー4ーイルオキシ）フェニル］アミノ］プロピオン酸エチルを含む混合物（544mg）を、メタノール（30ml）に溶解させ、エチルアセトイミデー

ト塩酸塩（３６０ｍｇ）及びトリエチルアミン（０．８１ｍｌ）を室温で加えた後、同温で１２時間撹拌した。反応液に４Ｍ塩化水素ジオキサン溶液（１ｍｌ）を加えた後、減圧下濃縮し、残渣を分取ＨＰＬＣ（YMC-Pack ODS YMC、溶出溶媒：２５％アセトニトリル／水）にて精製した後、得られた無定形固体をメタノール（１０ｍｌ）に溶解させ、４Ｍ塩化水素ジオキサン溶液（０．５ｍｌ）を加えた後、これを減圧下濃縮乾固させた。得られた無定形固体を水（約１０ｍｌ）に溶解させた後、凍結乾燥に付すことにより、表記化合物４６８ｍｇ（収率２行程４７％）を淡褐色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.15 (3H, t, J=7.0), 1.45 (3H, d, J=7.0), 1.68 (2H, m), 1.98 (2H, m), 2.29 (3H, s), 3.45-3.60 (2H, m), 3.65-3.85 (2H, m), 4.09 (2H, q, J=7.0), 3.95-4.20 (2H, m), 4.49 (1H, m), 4.56 (1H, q, J=7.0), 6.56 (1H, dt, J=16.0, 4.5), 6.64 (1H, d, J=16.0), 6.76 (2H, d, J=9.0), 6.87 (2H, d, J=9.0), 7.54 (1H, t, J=8.0), 7.70 (1H, d, J=8.0), 7.73 (1H, d, J=8.0), 7.89 (1H, s) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1745, 1673, 1623.

実施例２７

３－［３－［Ｎ－［４－（１－アセトイミドイルピペリジン－４－イルオキシ）フェニル］－Ｎ－メチルアミノ］－１－（Ｅ）－プロペニル］ベンズアミジン３塩酸塩

（例示化合物番号：２３７）

（ａ）　３－［３－［Ｎ－メチル－Ｎ－［４－（ピペリジン－４－イルオキシ）フェニル］アミノ］－１－（Ｅ）－プロペニル］ベンズアミジン３塩酸塩

３－［３－［Ｎ－４－（１－ｔ－ブトキシカルボニルピペリジン－４－イルオキシ）フェニル－Ｎ－メチルアミノ］－１－（Ｅ）－プロペニル］ベンゾニトリル（７６１ｍｇ）を、ジクロロメタン（３０ｍｌ）及びエタノール（１５ｍｌ）の混合溶媒に溶解させ、氷冷下、塩化水素を１時間通じた後、密栓をして室温で７時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をエタノール（２０ｍｌ）に溶解させ、塩化アンモニ

ウム水溶液（１８１ｍｇを水１０ｍｌに溶解）及び２８％アンモニア水（０．４４ｍｌ）を加えた後、室温で１２時間放置した。反応液に４M塩化水素ジオキサン溶液（１ｍｌ）を加えた後、減圧下濃縮し、残渣を分取ＨＰＬＣ（YMC-Pack ODS YMC、溶出溶媒：８％アセトニトリル／水）にて精製した。得られた無定形固体をメタノール（１０ｍｌ）に溶解させ、４M塩化水素ジオキサン溶液（０．５ｍｌ）を加えた後、これを減圧下濃縮乾固させることにより、表記化合物４０１ｍｇ（収率５０％）を黄色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (270MHz, DMSO-d$_6$) δ ppm : 1.83 (2H, m), 2.08 (2H, m), 2.95-3.25 (7H, m), 4.22 (2H, m), 4.60 (1H, m), 6.49 (1H, dt, J=16.0, 6.5), 6.71 (1H, d, J=16.0), 6.90-7.90 (8H, m) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1675.

（ｂ）　3－［3－［N－［4－（1－アセトイミドイルピペリジン－4－イルオキシ）フェニル］－N－メチルアミノ］－1－（E）－プロペニル］ベンズアミジン３塩酸塩

3－［3－［N－メチル－N－［4－（ピペリジン－4－イルオキシ）フェニル］アミノ］－1－（E）－プロペニル］ベンズアミジン３塩酸塩（３６８ｍｇ）を、メタノール（２０ｍｌ）に溶解させ、エチルアセトイミデート塩酸塩（２９０ｍｇ）及びトリエチルアミン（０．６５ｍｌ）を室温で加えた後、同温で１２時間攪拌した。反応液に４M塩化水素ジオキサン溶液（１ｍｌ）を加えた後、減圧下濃縮し、残渣を分取ＨＰＬＣ（YMC-Pack ODS YMC、溶出溶媒：１０％アセトニトリル／水）にて精製した後、得られた無定形固体をメタノール（１０ｍｌ）に溶解させ、４M塩化水素ジオキサン溶液（０．５ｍｌ）を加えた後、これを減圧下濃縮乾固させた。得られた無定形固体を水（約１０ｍｌ）に溶解させた後、凍結乾燥に付すことにより、表記化合物２８８ｍｇ（収率７２％）を淡褐色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (270MHz, DMSO-d$_6$) δ ppm : 1.71 (2H, m), 2.02(2H, m), 2.31 (3H, s), 3.13 (3H, s), 3.40-3.70 (4H, m), 4.29 (2H, d, J=7.0), 4.75 (1H, m), 6.50 (1H, dt, J=16.0, 7.0), 6.76 (1H, d, J=16.0), 7.15 (2H, d, J=9.0), 7.58 (1H, t, J=7.5), 7.69

(1H, d, J=7.5), 7.70-7.85 (3H, m), 7.92 (1H, s) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1672, 1625.

実施例２８

３－［３－［Ｎ－［４－（１－アセトイミドイルピペリジン－４－イルオキシ）フェニル］－Ｎ－（２－ヒドロキシエチル）アミノ］－１－（Ｅ）－プロペニル］ベンズアミジン３塩酸塩　（例示化合物番号：４７８）

（ａ）　３－［３－［Ｎ－（２－ヒドロキシエチル）－Ｎ－［４－（ピペリジン－４－イルオキシ）フェニル］アミノ］－１－（Ｅ）－プロペニル］ベンズアミジン３塩酸塩

３－［３－［Ｎ－［４－（１－ｔ－ブトキシカルボニルピペリジン－４－イルオキシ）フェニル］－Ｎ－（２－ヒドロキシエチル）アミノ］－１－（Ｅ）－プロペニル］ベンゾニトリル（１０９８ｍｇ）を、ジクロロメタン（３０ｍｌ）及びエタノール（１５ｍｌ）の混合溶媒に溶解させ、氷冷下、塩化水素を１時間通じた後、密栓をして室温で６時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をエタノール（２０ｍｌ）に溶解させ、塩化アンモニウム水溶液（２４６ｍｇを水１０ｍｌに溶解）及び２８％アンモニア水（０．６０ｍｌ）を加えた後、室温で１２時間放置した。反応液に４Ｍ塩化水素ジオキサン溶液（１ｍｌ）を加えた後、減圧下濃縮し、残渣を分取ＨＰＬＣ（YMC-Pack ODS YMC、溶出溶媒：１２％アセトニトリル／水）にて精製した後、得られた無定形固体をメタノール（１０ｍｌ）に溶解させ、４Ｍ塩化水素ジオキサン溶液（０．５ｍｌ）を加えた後、これを減圧下濃縮乾固させた。得られた無定形固体を水（約１０ｍｌ）に溶解させた後、凍結乾燥に付すことにより、表記化合物５５５ｍｇ（収率４８％）を無色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.82 (2H, m), 2.07 (2H, m), 3.03 (2H, m), 3.18 (2H, m), 3.54 (2H, m), 3.60 (2H, m), 4.31 (2H, m), 4.62 (1H, m), 6.48 (1H, dt, J=16.0, 6.5), 6.69 (1H, d, J=16.0), 7.08 (2H, m), 7.50 (2H, m), 7.58 (1H, t, J=8.0), 7.70 (1H, d, J=8.0), 7.73 (1H, d, J=8.0), 7.86 (1H, s) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1676.

（ｂ）　３－［３－［Ｎ－［４－（１－アセトイミドイルピペリジン－４－イルオキシ）フェニル］－Ｎ－（２－ヒドロキシエチル）アミノ］－１－（Ｅ）－プロペニル］ベンズアミジン３塩酸塩

３－［３－［Ｎ－（２－ヒドロキシエチル）－Ｎ－［４－（ピペリジン－４－イルオキシ）フェニル］アミノ］－１－（Ｅ）－プロペニル］ベンズアミジン３塩酸塩（２９５ｍｇ）を、メタノール（２０ｍｌ）に溶解させ、エチルアセトイミデート塩酸塩（３６２ｍｇ）及びトリエチルアミン（０．４１ｍｌ）を室温で加えた後、同温で２時間攪拌した。反応液に４Ｍ塩化水素ジオキサン溶液（１ｍｌ）を加えた後、減圧下濃縮し、残渣を分取ＨＰＬＣ（YMC-Pack ODS YMC、溶出溶媒：１６％アセトニトリル／水）にて精製した後、得られた無定形固体をメタノール（１０ｍｌ）に溶解させ、４Ｍ塩化水素ジオキサン溶液（０．５ｍｌ）を加えた後、これを減圧下濃縮乾固させた。得られた無定形固体を水（約１０ｍｌ）に溶解させた後、凍結乾燥に付すことにより、表記化合物１７５ｍｇ（収率５５％）を薄黄色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.71 (2H, m), 2.03 (2H, m), 2.31 (3H, s), 3.40-4.00 (8H, m), 4.32 (2H, m), 4.67 (1H, m), 6.50 (1H, dt, J=16.0, 6.5), 6.70 (1H, d, J=16.0), 7.08 (2H, m), 7.50 (2H, m), 7.58 (1H, t, J=8.0), 7.70 (1H, d, J=8.0), 7.75 (1H, d, J=8.0), 7.89 (1H, s) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1673, 1626.

実施例２９

Ｎ－［４－（１－アセトイミドイルピペリジン－４－イルオキシ）－３－エトキシカルボニルフェニル］－Ｎ－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（Ｅ）－プロペニル］スルファモイル酢酸エチル２塩酸塩　（例示化合物番号：１４５０）

（ａ）　Ｎ－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（Ｅ）－プロペニル］－Ｎ－［３－エトキシカルボニル－４－（ピペリジン－４－イルオキシ）フェニル］スルフ

ァモイル酢酸エチル２塩酸塩

Ｎ－［４－（１－ｔ－ブトキシカルボニルピペリジン－４－イルオキシ）－３－エトキシカルボニルフェニル］－Ｎ－［３－（３－シアノフェニル）－２－（Ｅ）－プロペニル］スルファモイル酢酸エチル（２．４５ｇ）をジクロロメタン（２５ｍｌ）及びエタノール（２５ｍｌ）の混合溶媒に溶解させ、氷冷下、塩化水素を１．５時間通じた後、密栓をして室温で４．５時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をエタノール（２０ｍｌ）に溶解させ、塩化アンモニウム水溶液（０．４４ｇを水５ｍｌに溶解）及び２８％アンモニア水（１．００ｍｌ）を加えた後、反応液を室温で０．５時間攪拌し、次いで１３時間放置した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣を分取ＨＰＬＣ（YMC-Pack ODS YMC、溶出溶媒：２２％アセトニトリル／水）にて精製し、得られた無定形固体をエタノール（２０ｍｌ）に溶解させ、４M塩化水素酢酸エチル溶液（１．９０ｍｌ）を加えた後、これを減圧下濃縮乾固することにより、表記化合物１．４１ｇ（収率５８％）を無色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.23 (3H, t, J=7.0), 1.29 (3H, t, J=7.0), 1.85-1.95 (2H, m), 2.05-2.15 (2H, m), 3.05-3.40 (4H, m), 4.19 (2H, q, J=7.0), 4.28 (2H, q, J=7.0), 4.41 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.86 (1H, m), 6.45 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.57 (1H, d, J=16.0), 7.30 (1H, m), 7.55 (1H, m), 7.61 (1H, m), 7.65-7.80 (3H, m), 7.89 (1H, m);

IR (KBr, cm^{-1}) : 1729, 1676.

（ｂ）　Ｎ－［４－（１－アセトイミドイルピペリジン－４－イルオキシ）－３－エトキシカルボニルフェニル］－Ｎ－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（Ｅ）－プロペニル］スルファモイル酢酸エチル２塩酸塩

Ｎ－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（Ｅ）－プロペニル］－Ｎ－［３－エトキシカルボニル－４－（ピペリジン－４－イルオキシ）フェニル］スルファモイル酢酸エチル２塩酸塩（１．２４ｇ）をエタノール（２０ｍｌ）に溶解させ、氷冷下、エチルアセトイミデート塩酸塩（０．７２ｇ）及びトリエチルアミン（１．７０ｍｌ）を加え、室温で０．５時間攪拌した後、１５時間放置した。反応液を減圧下濃縮した

後、残渣を分取ＨＰＬＣ（YMC-Pack ODS YMC、溶出溶媒：２２％アセトニトリル／水）にて精製し、得られた無定形固体をエタノール（１０ｍｌ）に溶解させ、４Ｍ塩化水素酢酸エチル溶液（１．３０ｍｌ）を加えた後、これを減圧下濃縮乾固することにより、表記化合物１．０１ｇ（収率７６％）を無色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.23 (3H, t, J=7.0), 1.27 (3H, t, J=7.0), 1.75-1.90 (2H, m), 1.95-2.10 (2H, m), 2.31 (3H, s), 3.60-3.70 (3H, m), 3.70-3.80 (1H, m), 4.19 (2H, q, J=7.0), 4.26 (2H, q, J=7.0), 4.41 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.90 (1H, m), 6.45 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.58 (1H, d, J=16.0), 7.32 (1H, m), 7.55 (1H, m), 7.62 (1H, m), 7.65-7.70 (3H, m), 7.90 (1H, m);

IR (KBr, cm^{-1}) : 1730, 1673, 1624.

実施例３０

N－［４－（１－アセトイミドイルピペリジン－４－イルオキシ）－３－カルボキシフェニル］－N－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（E）－プロペニル］スルファモイル酢酸２塩酸塩　（例示化合物番号：１９７５）

N－［４－（１－アセトイミドイルピペリジン－４－イルオキシ）－３－エトキシカルボニルフェニル］－N－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（E）－プロペニル］スルファモイル酢酸エチル２塩酸塩（０．３０ｇ）を３Ｍ塩酸（６ｍｌ）に溶解させ、８０℃で２時間撹拌した。反応液を室温まで冷却させた後、減圧下濃縮し、残渣を分取ＨＰＬＣ（YMC-Pack ODS YMC、溶出溶媒：１０％アセトニトリル／水）にて精製し、得られた無定形固体を１Ｍ塩酸（１．１０ｍｌ）に溶解させた後、これを減圧下濃縮乾固することにより、表記化合物０．２２ｇ（収率７９％）を無色無定形固体として得た。

1H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.75-1.90 (2H, m), 1.90-2.10 (2H, m), 2.29 (3H, s), 3.55-3.75 (4H, m), 4.26 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.87 (1H, m), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.57 (1H, d, J=16.0), 7.28 (1H, m), 7.50-7.65 (2H, m), 7.65-7.80 (3H, m), 7.86 (1H, m);

IR (KBr, cm^{-1}) : 1726, 1673, 1627.

実施例３１

N－［4－（1－アセトイミドイルピペリジン－4－イルオキシ）－3－ブロモフェニル］－N－［3－（3－アミジノフェニル）－2－（E）－プロペニル］スルファモイル酢酸エチル２塩酸塩　（例示化合物番号：１４１６）

（ａ）　N－［3－（3－アミジノフェニル）－2－（E）－プロペニル］－N－［3－ブロモ－4－（ピペリジン－4－イルオキシ）フェニル］スルファモイル酢酸エチル２塩酸塩

N－［3－ブロモ－4－（1－t－ブトキシカルボニルピペリジン－4－イルオキシ）フェニル］－N－［3－（3－シアノフェニル）－2－（E）－プロペニル］スルファモイル酢酸エチル（２．２０ｇ）をジクロロメタン（２５ｍｌ）及びエタノール（２５ｍｌ）の混合溶媒に溶解させ、氷冷下、塩化水素を１．５時間通じた後、密栓をして室温にて５時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をエタノール（２０ｍｌ）に溶解させ、塩化アンモニウム水溶液（０．４０ｇを水５ｍｌに溶解）及び２８％アンモニア水（０．９０ｍｌ）を加え、室温で０．５時間撹拌した後、１５時間放置した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣を分取ＨＰＬＣ（YMC-Pack ODS YMC、溶出溶媒：２２％アセトニトリル／水）にて精製し、得られた無定形固体をエタノール（２０ｍｌ）に溶解させ、４Ｍ塩化水素酢酸エチル溶液（１．７０ｍｌ）を加えた後、これを減圧下濃縮乾固することにより、表記化合物１．３４ｇ（収率６１％）を無色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.23 (3H, t, J=7.0), 1.85-1.95 (2H, m), 2.05-2.15 (2H, m), 3.05-3.20 (4H, m), 4.20 (2H, q, J=7.0), 4.42 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.80 (1H, m), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.58 (1H, d, J=16.0), 7.27 (1H, m), 7.45 (1H, m), 7.55 (1H, m), 7.65-7.80 (3H, m), 7.90 (1H, m);

IR (KBr, cm^{-1}) : 1737, 1675.

（ｂ）　N－［4－（1－アセトイミドイルピペリジン－4－イルオキシ）－3－

ブロモフェニル］－N－［3－（3－アミジノフェニル）－2－（E）－プロペニル］スルファモイル酢酸エチル2塩酸塩

N－［3－（3－アミジノフェニル）－2－（E）－プロペニル］－N－［3－ブロモ－4－（ピペリジン－4－イルオキシ）フェニル］スルファモイル酢酸エチル2塩酸塩（1．17g）をエタノール（30ml）に溶解させ、氷冷下、エチルアセトイミデート塩酸塩（0．67g）及びトリエチルアミン（1．50ml）を加え、室温で2時間攪拌した後、14時間放置した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣を分取HPLC（YMC-Pack ODS YMC、溶出溶媒：22％アセトニトリル／水）にて精製し、得られた無定形固体をエタノール（10ml）に溶解させ、4M塩化水素酢酸エチル溶液（1．20ml）を加えた後、これを減圧下濃縮乾固することにより、表記化合物0．97g（収率77％）を無色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.23 (3H, t, J=7.0), 1.70-1.90 (2H, m), 1.95-2.15 (2H, m), 2.30 (3H, s), 3.55-3.75 (4H, m), 4.19 (2H, q, J=7.0), 4.42 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.85 (1H, m), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.58 (1H, d, J=16.0), 7.29 (1H, m), 7.45 (1H, m), 7.55 (1H, m), 7.65-7.80 (3H, m), 7.90 (1H, m);

IR (KBr, cm^{-1}) : 1738, 1674, 1625.

実施例32

N－［4－（1－アセトイミドイルピペリジン－4－イルオキシ）－3－ブロモフェニル］－N－［3－（3－アミジノフェニル）－2－（E）－プロペニル］スルファモイル酢酸2塩酸塩　（例示化合物番号：1945）

N－［4－（1－アセトイミドイルピペリジン－4－イルオキシ）－3－ブロモフェニル］－N－［3－（3－アミジノフェニル）－2－（E）－プロペニル］スルファモイル酢酸エチル2塩酸塩（0．80g）を3M塩酸（15ml）に溶解させ、90℃で2時間攪拌した。反応液を室温まで冷却させた後、減圧下濃縮し、残渣を分取HPLC（YMC-Pack ODS YMC、溶出溶媒：22％アセトニトリル／水）で精製し、得られた無定形固体をエタノール（10ml）に溶解させ、4M塩化水素酢酸エチル

溶液（０．５０ｍｌ）を加えた後、これを減圧下濃縮乾固することにより、表記化合物０．３７ｇ（収率４８％）を無色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.70-1.85 (2H, m), 1.95-2.10 (2H, m), 2.30 (3H, s), 3.55-3.75 (4H, m), 4.26 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.85 (1H, m), 6.45 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.58 (1H, d, J=16.0), 7.29 (1H, m), 7.46 (1H, m), 7.55 (1H, m), 7.65-7.75 (3H, m), 7.89 (1H, m);

IR (KBr, cm^{-1}) : 1732, 1672, 1626.

実施例３３

Ｎ－［４－（１－アセトイミドイルピペリジン－４－イルオキシ）－３－イソプロピルフェニル］－Ｎ－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（Ｅ）－プロペニル］スルファモイル酢酸エチル２塩酸塩　（例示化合物番号：１４２６）

（ａ）　Ｎ－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（Ｅ）－プロペニル］－Ｎ－［３－イソプロピル－４－（ピペリジン－４－イルオキシ）フェニル］スルファモイル酢酸エチル２塩酸塩

Ｎ－［４－（１－ｔ－ブトキシカルボニルピペリジン－４－イルオキシ）－３－イソプロピルフェニル］－Ｎ－［３－（３－シアノフェニル）－２－（Ｅ）－プロペニル］スルファモイル酢酸エチル（１．８２ｇ）をジクロロメタン（３０ｍｌ）及びエタノール（３０ｍｌ）の混合溶媒に溶解させ、氷冷下、塩化水素を１．５時間通じた後、密栓をして室温で２時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をエタノール（２０ｍｌ）に溶解させ、塩化アンモニウム水溶液（０．３５ｇを水５ｍｌに溶解）及び２８％アンモニア水（０．８０ｍｌ）を加え、室温で０．５時間攪拌した後、１３時間放置した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣を分取ＨＰＬＣ（YMC-Pack ODS YMC、溶出溶媒：２５％アセトニトリル／水）にて精製し、得られた無定形固体をエタノール（２０ｍｌ）に溶解させ、４Ｍ塩化水素酢酸エチル溶液（１．４０ｍｌ）を加えた後、これを減圧下濃縮乾固することにより、表記化合物０．９２ｇ（収率５１％）を無色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.15 (6H, d, J=7.0), 1.24 (3H, t, J=7.0), 1.80-1.95 (2H, m), 2.05-2.20 (2H, m), 3.00-3.20 (4H, m), 3.21 (1H, m), 4.21 (2H, q, J=7.0), 4.33 (2H, s), 4.43 (2H, d, J=6.0), 4.68 (1H, m), 6.45 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.55 (1H, d, J=16.0), 7.04 (1H, d, J=9.0), 7.23 (1H, dd, J=9.0, 3.0), 7.29 (1H, d, J=3.0), 7.54 (1H, m), 7.65-7.75 (2H, m), 7.89 (1H, m);

IR (KBr, cm^{-1}) : 1738, 1676.

（ｂ）　N－［4－（1－アセトイミドイルピペリジン－4－イルオキシ）－3－イソプロピルフェニル］－N－［3－（3－アミジノフェニル）－2－（E）－プロペニル］スルファモイル酢酸エチル２塩酸塩

N－［3－（3－アミジノフェニル）－2－（E）－プロペニル］－N－［3－イソプロピル－4－（ピペリジン－4－イルオキシ）フェニル］スルファモイル酢酸エチル２塩酸塩（０．７８ｇ）をエタノール（３０ｍｌ）に溶解させ、氷冷下、エチルアセトイミデート塩酸塩（０．５０ｇ）及びトリエチルアミン（１．１０ｍｌ）を加え、室温で７時間攪拌した後、１２時間放置した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣を分取ＨＰＬＣ（YMC-Pack ODS YMC、溶出溶媒：２５％アセトニトリル／水）で精製し、得られた無定形固体をエタノール（２０ｍｌ）に溶解させ、４M塩化水素酢酸エチル溶液（０．９０ｍｌ）を加えた後、これを減圧下濃縮乾固することにより、表記化合物０．６７ｇ（収率８０％）を無色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.14 (6H, d, J=7.0), 1.24 (3H, t, J=7.0), 1.70-1.85 (2H, m), 1.95-2.10 (2H, m), 2.30 (3H, s), 3.22 (1H, m), 3.50-3.60 (1H, m), 3.60-3.70 (2H, m), 3.70-3.80 (1H, m), 4.21 (2H, q, J=7.0), 4.33 (2H, s), 4.43 (2H, d, J=6.0), 4.74 (1H, m), 6.45 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.55 (1H, d, J=16.0), 7.07 (1H, d, J=9.0), 7.23 (1H, dd, J=9.0, 3.0), 7.28 (1H, d, J=3.0), 7.55 (1H, m), 7.71 (2H, m), 7.90 (1H, m);

IR (KBr, cm^{-1}) : 1739, 1673, 1623.

実施例３４

Ｎ－［４－（１－アセトイミドイルピペリジン－４－イルオキシ）－３－イソプロピルフェニル］－Ｎ－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（Ｅ）－プロペニル］スルファモイル酢酸２塩酸塩　（例示化合物番号：１９５５）

Ｎ－［４－（１－アセトイミドイルピペリジン－４－イルオキシ）－３－イソプロピルフェニル］－Ｎ－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（Ｅ）－プロペニル］スルファモイル酢酸エチル２塩酸塩（０．５１ｇ）を３Ｍ塩酸（２０ｍｌ）に溶解させ、９０℃で２時間攪拌した。反応液を室温まで冷却させた後、減圧下濃縮し、残渣を分取ＨＰＬＣ（YMC-Pack ODS YMC、溶出溶媒：２５％アセトニトリル／水）で精製し、得られた無定形固体を１Ｍ塩酸（１．７０ｍｌ）に溶解させ、これを減圧下濃縮乾固することにより、表記化合物０．３３ｇ（収率６６％）を無色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d$_6$) δ ppm : 1.14 (6H, d, J=7.0), 1.70-1.85 (2H, m), 1.95-2.10 (2H, m), 2.30 (3H, s), 3.21 (1H, m), 3.50-3.60 (1H, m), 3.60-3.70 (2H, m), 3.70-3.80 (1H, m), 4.21 (2H, s), 4.44 (2H, d, J=6.0), 4.73 (1H, m), 6.46 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.54 (1H, d, J=16.0), 7.06 (1H, d, J=9.0), 7.24 (1H, dd, J=9.0, 3.0), 7.29 (1H, d, J=3.0), 7.54 (1H, m), 7.71 (2H, m), 7.90 (1H, m);

IR (KBr, cm^{-1}) : 1733, 1673, 1625.

実施例３５

Ｎ－［４－（１－アセトイミドイルピペリジン－４－イルオキシ）－３－カルバモイルフェニル］－Ｎ－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（Ｅ）－プロペニル］スルファモイル酢酸エチル２塩酸塩　（例示化合物番号：１４６０）

（ａ）　Ｎ－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（Ｅ）－プロペニル］－Ｎ－［３－カルバモイル－４－（ピペリジン－４－イルオキシ）フェニル］スルファモイル酢酸エチル２塩酸塩

Ｎ－［４－（１－ｔ－ブトキシカルボニルピペリジン－４－イルオキシ）－３－カルバモイルフェニル］－Ｎ－［３－（３－シアノフェニル）－２－（Ｅ）－プロペニ

ル］スルファモイル酢酸エチル（２．４０ｇ）をジクロロメタン（２０ｍｌ）及びエタノール（２０ｍｌ）の混合溶媒に溶解させ、氷冷下、塩化水素を２．５時間通じた後、密栓をして室温で６時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をエタノール（２０ｍｌ）に溶解させ、塩化アンモニウム水溶液（０．５０ｇを水５ｍｌに溶解）及び２８％アンモニア水（１．１０ｍｌ）を加え、反応液を室温で０．５時間攪拌した後、１３時間放置した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣を分取ＨＰＬＣ（YMC-Pack ODS YMC、溶出溶媒：１５％アセトニトリル／水）で精製し、得られた無定形固体をエタノール（２０ｍｌ）に溶解させ、４Ｍ塩化水素酢酸エチル溶液（０．９０ｍｌ）を加えた後、これを減圧下濃縮乾固することにより、表記化合物０．６０ｇ（収率２５％）を無色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.23 (3H, t, J=7.0), 1.85-2.00 (2H, m), 2.05-2.20 (2H, m), 3.00-3.10 (2H, m), 3.15-3.25 (2H, m), 4.20 (2H, q, J=7.0), 4.38 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.80 (1H, m), 6.45 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.57 (1H, d, J=16.0), 7.24 (1H, m), 7.50 (1H, m), 7.54 (1H, m), 7.65-7.75 (3H, m), 7.90 (1H, m);

IR (KBr, cm^{-1}) : 1736, 1671, 1658.

（ｂ）　Ｎ－［４－（１－アセトイミドイルピペリジン－４－イルオキシ）－３－カルバモイルフェニル］－Ｎ－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（Ｅ）－プロペニル］スルファモイル酢酸エチル２塩酸塩

Ｎ－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（Ｅ）－プロペニル］－Ｎ－［３－カルバモイル－４－（ピペリジン－４－イルオキシ）フェニル］スルファモイル酢酸エチル２塩酸塩（０．４４ｇ）をエタノール（２０ｍｌ）に溶解させ、氷冷下、エチルアセトイミデート塩酸塩（０．２７ｇ）及びトリエチルアミン（０．６０ｍｌ）を加え、室温で０．５時間攪拌した後、１４時間放置した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣を分取ＨＰＬＣ（YMC-Pack ODS YMC、溶出溶媒：１５％アセトニトリル／水）で精製し、得られた無定形固体をエタノール（１０ｍｌ）に溶解させ、４Ｍ塩化水素酢酸エチル溶液（０．５０ｍｌ）を加えた後、これを減圧下濃縮乾固することにより、

表記化合物０．３７ｇ（収率７８％）を無色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.24 (3H, t, J=7.0), 1.80-1.95 (2H, m), 2.00-2.15 (2H, m), 2.29 (3H, s), 3.45-3.65 (2H, m), 3.65-3.85 (2H, m), 4.20 (2H, q, J=7.0), 4.37 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.86 (1H, m), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.58 (1H, d, J=16.0), 7.28 (1H, m), 7.45-7.60 (2H, m), 7.70 (2H, m), 7.78 (1H, m),7.88 (1H, m);

IR (KBr, cm^{-1}) : 1737, 1672.

実施例３６

N－［４－（１－アセトイミドイルピペリジン－４－イルオキシ）－３－カルバモイルフェニル］－N－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（E）－プロペニル］スルファモイル酢酸２塩酸塩　（例示化合物番号：１９８９）

N－［４－（１－アセトイミドイルピペリジン－４－イルオキシ）－３－カルバモイルフェニル］－N－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（E）－プロペニル］スルファモイル酢酸エチル２塩酸塩（０．２０ｇ）を１．５M塩酸（２０ｍｌ）に溶解させ、６０℃で６時間撹拌した。反応液を室温まで冷却させた後、減圧下濃縮し、残渣を分取ＨＰＬＣ（YMC-Pack ODS YMC、溶出溶媒：１５％アセトニトリル／水）で精製し、得られた無定形固体を１M塩酸（０．７５ｍｌ）に溶解させ、これを減圧下濃縮乾固することにより、表記化合物０．１４ｇ（収率７１％）を無色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.75-1.95 (2H, m), 2.00-2.15 (2H, m), 2.29 (3H, s), 3.45-3.65 (2H, m), 3.65-3.85 (2H, m), 4.24 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.85 (1H, m), 6.45 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.57 (1H, d, J=16.0), 7.27 (1H, m), 7.45-7.60 (2H, m), 7.70 (2H, m), 7.77 (1H, m), 7.88 (1H, m);

IR (KBr, cm^{-1}) : 1729, 1672.

実施例３７

N－［４－（１－アセトイミドイルピペリジン－４－イルオキシ）－３－（N’－

メチルカルバモイル）フェニル］－Ｎ－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（Ｅ）－プロペニル］スルファモイル酢酸エチル２塩酸塩　（例示化合物番号：１４６２）

（ａ）　Ｎ－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（Ｅ）－プロペニル］－Ｎ－［３－（Ｎ’－メチルカルバモイル）－４－（ピペリジン－４－イルオキシ）フェニル］スルファモイル酢酸エチル２塩酸塩

Ｎ－［４－（１－ｔ－ブトキシカルボニルピペリジン－４－イルオキシ）－３－（Ｎ’－メチルカルバモイル）フェニル］－Ｎ－［３－（３－シアノフェニル）－２－（Ｅ）－プロペニル］スルファモイル酢酸エチル（１．５０ｇ）をジクロロメタン（２０ｍｌ）及びエタノール（２０ｍｌ）の混合溶媒に溶解させ、氷冷下、塩化水素を１．５時間通じた後、密栓をして室温で３．５時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣をエタノール（２０ｍｌ）に溶解させた後、塩化アンモニウム水溶液（０．２９ｇを水５ｍｌに溶解）及び２８％アンモニア水（０．６６ｍｌ）を加え、室温で２時間撹拌した後、１５時間放置した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣を分取ＨＰＬＣ（YMC-Pack ODS YMC、溶出溶媒：１５％アセトニトリル／水）で精製し、得られた無定形固体をエタノール（２０ｍｌ）に溶解させ、４Ｍ塩化水素酢酸エチル溶液（１．５５ｍｌ）を加えた後、これを減圧下濃縮乾固することにより、表記化合物１．１４ｇ（収率７３％）を無色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.23 (3H, t, J=7.0), 1.85-1.95 (2H, m), 2.05-2.15 (2H, m), 2.79 (3H, m), 2.95-3.10 (2H, m), 3.10-3.25 (2H, m), 4.20 (2H, q, J=7.0), 4.38 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.79 (1H, m), 6.45 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.58 (1H, d, J=16.0), 7.24 (1H, m), 7.48 (1H, m), 7.54 (1H, m), 7.62 (1H, m), 7.12 (2H, m), 7.92 (1H, m);

IR (KBr, cm^{-1}) : 1737, 1676, 1641.

（ｂ）　Ｎ－［４－（１－アセトイミドイルピペリジン－４－イルオキシ）－３－（Ｎ’－メチルカルバモイル）フェニル］－Ｎ－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（Ｅ）－プロペニル］スルファモイル酢酸エチル２塩酸塩

Ｎ－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（Ｅ）－プロペニル］－Ｎ－［３－（Ｎ’－メチルカルバモイル）－４－（ピペリジン－４－イルオキシ）フェニル］スルファモイル酢酸エチル２塩酸塩（１．００ｇ）をエタノール（３０ｍｌ）に溶解させ、氷冷下、エチルアセトイミデート塩酸塩（０．６０ｇ）及びトリエチルアミン（１．３５ｍｌ）を加え、室温で８時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣を分取ＨＰＬＣ（YMC-Pack ODS YMC、溶出溶媒：１５％アセトニトリル／水）で精製し、得られた無定形固体をエタノール（１０ｍｌ）に溶解させ、４Ｍ塩化水素酢酸エチル溶液（１．００ｍｌ）を加えた後、これを減圧下濃縮乾固することにより、表記化合物０．７９ｇ（収率７４％）を無色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d$_6$) δ ppm : 1.23 (3H, t, J=7.0), 1.75-1.90 (2H, m), 1.95-2.10 (2H, m), 2.30 (3H, s), 2.78 (3H, s), 3.50-3.80 (4H, m), 4.20 (2H, q, J=7.0), 4.37 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.84 (1H, m), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.58 (1H, d, J=16.0), 7.27 (1H, m), 7.50 (1H, m), 7.55 (1H, m), 7.65-7.75 (3H, m), 7.90 (1H, m);

IR (KBr, cm^{-1}) : 1738, 1673, 1633.

実施例３８

Ｎ－［４－（１－アセトイミドイルピペリジン－４－イルオキシ）－３－（Ｎ’－メチルカルバモイル）フェニル］－Ｎ－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（Ｅ）－プロペニル］スルファモイル酢酸２塩酸塩　（例示化合物番号：１９９１）

Ｎ－［４－（１－アセトイミドイルピペリジン－４－イルオキシ）－３－（Ｎ’－メチルカルバモイル）フェニル］－Ｎ－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（Ｅ）－プロペニル］スルファモイル酢酸エチル２塩酸塩（０．５３ｇ）を１．５Ｍ塩酸（３０ｍｌ）に溶解させ、６０℃で８時間撹拌した。反応液を室温まで冷却させた後、減圧下濃縮し、残渣を分取ＨＰＬＣ（YMC-Pack ODS YMC、溶出溶媒：１５％アセトニトリル／水）で精製し、得られた無定形固体を１Ｍ塩酸（２．２０ｍｌ）に溶解させ、これを減圧下濃縮乾固することにより、表記化合物０．４２ｇ（収率８２％）を無色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.75-1.90 (2H, m), 1.95-2.10 (2H, m), 2.30 (3H, s), 2.78 (3H, s), 3.50-3.85 (4H, m), 4.25 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.84 (1H, m), 6.45 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.57 (1H, d, J=16.0), 7.27 (1H, m), 7.45-7.60 (2H, m), 7.65-7.75 (3H, m), 7.90 (1H, m);

IR (KBr, cm^{-1}) : 1732, 1673, 1628.

実施例３９

N－［4－（1－アセトイミドイルピペリジン－4－イルオキシ）－3－（N’，N’－ジメチルカルバモイル）フェニル］－N－［3－（3－アミジノフェニル）－2－（E）－プロペニル］スルファモイル酢酸エチル２塩酸塩

（例示化合物番号：１４６６）

（ａ）　N－［3－（3－アミジノフェニル）－2－（E）－プロペニル］－N－［3－（N’，N’－ジメチルカルバモイル）－4－（ピペリジン－4－イルオキシ）フェニル］スルファモイル酢酸エチル２塩酸塩

N－［4－（1－ｔ－ブトキシカルボニルピペリジン－4－イルオキシ）－3－（N’，N’－ジメチルカルバモイル）フェニル］－N－［3－（3－シアノフェニル）－2－（E）－プロペニル］スルファモイル酢酸エチル（１．７０ｇ）をジクロロメタン（２０ｍｌ）及びエタノール（２０ｍｌ）の混合溶媒に溶解させ、氷冷下、塩化水素を１．５時間通じた後、密栓をして室温で３．５時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣をエタノール（２０ｍｌ）に溶解させ、塩化アンモニウム水溶液（０．３０ｇを水５ｍｌに溶解）及び２８％アンモニア水（０．７０ｍｌ）を加え、室温で５時間撹拌した後、１３時間放置した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣を分取ＨＰＬＣ（YMC-Pack ODS YMC、溶出溶媒：１５％アセトニトリル／水）で精製し、得られた無定形固体をエタノール（２０ｍｌ）に溶解させ、４Ｍ塩化水素酢酸エチル溶液（１．００ｍｌ）を加えた後、これを減圧下濃縮乾固することにより、表記化合物０．７５ｇ（収率４４％）を無色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.22 (3H, t, J=7.0), 1.75-1.95 (2H, m), 1.95-2.15 (2H, m), 2.69 (3H, s), 2.97 (3H, s), 2.95-3.15 (4H, m), 4.19 (2H, q, J=7.0), 4.38 (2H, s), 4.35-4.55 (2H, m), 4.75 (1H, m), 6.43 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.55 (1H, d, J=16.0), 7.22 (1H, d, J=9.0), 7.30 (1H, d, J=3.0), 7.45 (1H, dd, J=9.0, 3.0), 7.54 (1H, t, J=8.0), 7.70 (2H, d, J=8.0), 7.88 (1H, s);

IR (KBr, cm^{-1}) : 1738, 1676, 1618.

（b）　N－［4－（1－アセトイミドイルピペリジン－4－イルオキシ）－3－（N’，N’－ジメチルカルバモイル）フェニル］－N－［3－（3－アミジノフェニル）－2－（E）－プロペニル］スルファモイル酢酸エチル2塩酸塩

N－［3－（3－アミジノフェニル）－2－（E）－プロペニル］－N－［3－（N’，N’－ジメチルカルバモイル）－4－（ピペリジン－4－イルオキシ）フェニル］スルファモイル酢酸エチル2塩酸塩（0．60g）をエタノール（20ml）に溶解させ、氷冷下、エチルアセトイミデート塩酸塩（0．35g）及びトリエチルアミン（0．80ml）を加え、室温で0．5時間撹拌した後、12時間放置した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣を分取HPLC（YMC-Pack ODS YMC、溶出溶媒：20％アセトニトリル／水）で精製し、得られた無定形固体をエタノール（20ml）に溶解させ、4M塩化水素酢酸エチル溶液（0．60ml）を加えた後、これを減圧下濃縮乾固することにより、表記化合物0．47g（収率73％）を無色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.22 (3H, t, J=7.0), 1.60-1.85 (2H, m), 1.85-2.10 (2H, m), 2.29 (3H, s), 2.69 (3H, s), 2.95 (3H, s), 3.50-3.70 (4H, m), 4.19 (2H, q, J=7.0), 4.35-4.55 (2H, m), 4.39 (2H, s), 4.79 (1H, m), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.55 (1H, d, J=16.0), 7.25 (1H, d, J=9.0), 7.29 (1H, d, J=3.0), 7.45 (1H, dd, J=9.0, 3.0), 7.54 (1H, m), 7.65-7.75 (2H, m), 7.90 (1H, s);

IR (KBr, cm^{-1}) : 1738, 1673, 1618.

実施例40

N－［4－（1－アセトイミドイルピペリジン－4－イルオキシ）－3－（N’，

N’－ジメチルカルバモイル）フェニル］－N－［3－（3－アミジノフェニル）－2－（E）－プロペニル］スルファモイル酢酸２塩酸塩

（例示化合物番号：１９９５）

N－［4－（1－アセトイミドイルピペリジン－4－イルオキシ）－3－（N’，N’－ジメチルカルバモイル）フェニル］－N－［3－（3－アミジノフェニル）－2－（E）－プロペニル］スルファモイル酢酸エチル２塩酸塩（０．３０g）を１．５M塩酸（１０ｍｌ）に溶解させ、６０℃で９．５時間撹拌した。反応液を室温まで冷却させた後、減圧下濃縮し、残渣を分取ＨＰＬＣ（YMC-Pack ODS YMC、溶出溶媒：１０％アセトニトリル／水）で精製し、得られた無定形固体を１M塩酸（１．２０ｍｌ）に溶解させ、これを減圧下濃縮乾固することにより、表記化合物０．２４g（収率８３％）を無色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.65-1.85 (2H, m), 1.90-2.10 (2H, m), 2.28 (3H, s), 2.69 (3H, s), 2.95 (3H, s), 3.50-3.70 (4H, m), 4.25 (2H, s), 4.35-4.55 (2H, m), 4.78 (1H, m), 6.43 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.55 (1H, d, J=16.0), 7.24 (1H, d, J=9.0), 7.29 (1H, d, J=3.0), 7.46 (1H, dd, J=9.0, 3.0), 7.54 (1H, m), 7.65-7.75 (2H, m), 7.88 (1H, s);

IR (KBr, cm^{-1}) : 1733, 1672, 1614.

実施例４１

N－［4－（1－アセトイミドイルピペリジン－4－イルオキシ）－3－クロロフェニル］－N－［3－（5－アミジノ－2－ヒドロキシフェニル）－2－（E）－プロペニル］スルファモイル酢酸エチル２塩酸塩　（例示化合物番号：１８４３）

（a）　N－［3－（5－アミジノ－2－ヒドロキシフェニル）－2－（E）－プロペニル］－N－［3－クロロ－4－（ピペリジン－4－イルオキシ）フェニル］スルファモイル酢酸エチル

N－［4－（1－t－ブトキシカルボニルピペリジン－4－イルオキシ）－3－クロロフェニル］－N－［3－（5－シアノ－2－メトキシメトキシフェニル）－2－

（Ｅ）－プロペニル］スルファモイル酢酸エチル（１．４ｇ）をジクロロメタン（２０ｍｌ）及びエタノール（２０ｍｌ）の混合溶媒に溶解させ、氷冷下、塩化水素を１．５時間通じた後、密栓をして室温で２時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をエタノール（４０ｍｌ）に溶解させ、塩化アンモニウム水溶液（０．２ｇを水１０ｍｌに溶解）及び２８％アンモニア水（０．５ｍｌ）を加え、室温で０．５時間撹拌した後、１２時間放置した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣を分取ＨＰＬＣ（YMC-Pack ODS YMC、溶出溶媒：１５％アセトニトリル／水）で精製し、これを減圧下濃縮乾固することにより、表記化合物０．１ｇ（収率４％）を無色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.23 (3H, t, J=7.0), 1.85-1.95 (2H, m), 2.05-2.15 (2H, m), 3.05-3.15 (2H, m), 3.15-3.25 (2H, m), 4.19 (2H, q, J=7.0), 4.40 (2H, s), 4.45 (2H, d, J=6.0), 4.78 (1H, m), 6.38 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.66 (1H, d, J=16.0), 7.04 (1H, d, J=9.0), 7.31 (1H, d, J=9.0), 7.38 (1H, dd, J=9.0, 3.0), 7.56 (1H, d, J=3.0), 7.62 (1H, dd, J=9.0, 2.0), 7.94 (1H, d, J=2.0).

（ｂ）　Ｎ－［４－（１－アセトイミドイルピペリジン－４－イルオキシ）－３－クロロフェニル］－Ｎ－［３－（５－アミジノ－２－ヒドロキシフェニル）－２－（Ｅ）－プロペニル］スルファモイル酢酸エチル２塩酸塩

Ｎ－［３－（５－アミジノ－２－ヒドロキシフェニル）－２－（Ｅ）－プロペニル］－Ｎ－［３－クロロ－４－（ピペリジン－４－イルオキシ）フェニル］スルファモイル酢酸エチル（０．０５ｇ）をエタノール（１０ｍｌ）に溶解させ、氷冷下、エチルアセトイミデート塩酸塩（０．０４ｇ）及びトリエチルアミン（０．０８ｍｌ）を加え、室温で５時間撹拌した後、１３時間放置した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣を分取ＨＰＬＣ（YMC-Pack ODS YMC、溶出溶媒：２０％アセトニトリル／水）で精製し、得られた無定形固体をエタノール（１０ｍｌ）に溶解させ、４M塩化水素酢酸エチル溶液（０，０５ｍｌ）を加えた後、これを減圧下濃縮乾固することにより、表記化合物０．０４ｇ（収率５９％）を無色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.23 (3H, t, J=7.0), 1.70-1.85 (2H, m), 2.00-2.15 (2H, m), 2.30 (3H, s), 3.50-3.80 (4H, m), 4.19 (2H, q, J=7.0), 4.41 (2H, s), 4.45 (2H, d, J=6.0), 4.84 (1H, m), 6.39 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.65 (1H, d, J=16.0), 7.08 (1H, d, J=9.0), 7.33 (1H, d, J=9.0), 7.38 (1H, dd, J=9.0, 2.0), 7.56 (1H, d, J=2.0), 7.63 (1H, dd, J=9.0, 2.0), 7.95 (1H, d, J=2.0);

IR (KBr, cm^{-1}) : 1738, 1671.

実施例４２

N－［４－（１－アセトイミドイルピペリジン－４－イルオキシ）－５－カルバモイル－３－クロロフェニル］－N－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（E）－プロペニル］スルファモイル酢酸エチル２塩酸塩　（例示化合物番号：１４８４）

（a）N－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（E）－プロペニル］－N－［５－カルバモイル－３－クロロ－４－（ピペリジン－４－イルオキシ）フェニル］スルファモイル酢酸エチル２塩酸塩

N－［４－（１－t－ブトキシカルボニルピペリジン－４－イルオキシ）－５－カルバモイル－３－クロロフェニル］－N－［３－（３－シアノフェニル）－２－（E）－プロペニル］スルファモイル酢酸エチル（１．５０g）をジクロロメタン（２０ml）及びエタノール（２０ml）の混合溶媒に溶解させ、氷冷下、塩化水素を１．５時間通じた後、密栓をして室温で４時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をエタノール（２０ml）に溶解させ、塩化アンモニウム水溶液（０．２６gを水５mlに溶解）及び２８％アンモニア水（０．６０ml）を加え、室温で４時間攪拌した後、１２時間放置した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣を分取HPLC（YMC-Pack ODS YMC、溶出溶媒：２０％アセトニトリル／水）で精製し、得られた無定形固体を１M塩酸に溶解させ、これを減圧下濃縮乾固することにより、表記化合物０．５５g（収率３７％）を無色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.23 (3H, t, J=7.0), 1.90-2.00 (2H, m), 2.00-2.10 (2H, m), 2.95-3.05 (2H, m), 3.20-3.30 (2H, m), 4.19 (2H, q, J=7.0), 4.35 (1H, m), 4.48 (2H, s), 4.51 (2H, d, J=6.0), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.62

(1H, d, J=16.0), 7.50-7.60 (2H, m), 7.65-7.80 (3H, m), 7.88 (1H, m);

IR (KBr, cm^{-1}) : 1737, 1672.

（ｂ） N－［4－（1－アセトイミドイルピペリジン－4－イルオキシ）－5－カルバモイル－3－クロロフェニル］－N－［3－（3－アミジノフェニル）－2－（E）－プロペニル］スルファモイル酢酸エチル２塩酸塩

N－［3－（3－アミジノフェニル）－2－（E）－プロペニル］－N－［5－カルバモイル－3－クロロ－4－（ピペリジン－4－イルオキシ）フェニル］スルファモイル酢酸エチル２塩酸塩（０．５１ｇ）をエタノール（２５ｍｌ）に溶解させ、氷冷下、エチルアセトイミデート塩酸塩（０．３０ｇ）及びトリエチルアミン（０．７０ｍｌ）を加え、室温で１時間攪拌した後、１２時間放置した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣を分取ＨＰＬＣ（YMC-Pack ODS YMC、溶出溶媒：２０％アセトニトリル／水）で精製し、得られた無定形固体をエタノール（１０ｍｌ）に溶解させ、４M塩化水素酢酸エチル溶液（０．５０ｍｌ）を加えた後、これを減圧下濃縮乾固することにより、表記化合物０．３６ｇ（収率６６％）を無色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.23 (3H, t, J=7.0), 1.75-1.90 (2H, m), 1.90-2.05 (2H, m), 2.29 (3H, s), 3.40-3.55 (2H, m), 3.75-3.90 (2H, m), 4.20 (2H, q, J=7.0), 4.42 (1H, m), 4.48 (2H, s), 4.52 (2H, d, J=6.0), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.62 (1H, d, J=16.0), 7.50-7.60 (2H, m), 7.65-7.80 (3H, m), 7.89 (1H, m);

IR (KBr, cm^{-1}) : 1738, 1671, 1622.

実施例４３

N－［4－（1－アセトイミドイルピペリジン－4－イルオキシ）－5－カルバモイル－3－クロロフェニル］－N－［3－（3－アミジノフェニル）－2－（E）－プロペニル］スルファモイル酢酸２塩酸塩　（例示化合物番号：２０１３）

N－［4－（1－アセトイミドイルピペリジン－4－イルオキシ）－5－カルバモイル－3－クロロフェニル］－N－［3－（3－アミジノフェニル）－2－（E）－プロペニル］スルファモイル酢酸エチル２塩酸塩（０．２０ｇ）を３M塩酸（２０ｍ ｌ）に溶解させ、７０℃で１．５時間撹拌した。反応液を室温まで冷却させた後、減圧下濃縮し、残渣を分取ＨＰＬＣ（YMC-Pack ODS YMC、溶出溶媒：１５％アセトニトリル／水）で精製し、得られた無定形固体を１Ｍ塩酸（０．８０ｍｌ）に溶解させ、これを減圧下濃縮乾固することにより、表記化合物０．１６ｇ（収率８３％）を無色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.75-1.90 (2H, m), 1.90-2.05 (2H, m), 2.28 (3H, s), 3.40-3.55 (2H, m), 3.75-3.90 (2H, m), 4.35 (2H, s), 4.42 (1H, m), 4.51 (2H, d, J=6.0), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.61 (1H, d, J=16.0), 7.50-7.60 (2H, m), 7.65-7.80 (3H, m), 7.87 (1H, m);

IR (KBr, cm^{-1}) : 1730, 1671, 1628.

実施例４４

N－［４－（１－アセトイミドイルピペリジン－４－イルオキシ）－３－カルバモイル－５－メチルフェニル］－N－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（Ｅ）－プロペニル］スルファモイル酢酸エチル２塩酸塩　（例示化合物番号：１４９８）

（ａ）　N－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（Ｅ）－プロペニル］－N－［３－カルバモイル－５－メチル－４－（ピペリジン－４－イルオキシ）フェニル］スルファモイル酢酸エチル２塩酸塩

N－［４－（１－ｔ－ブトキシカルボニルピペリジン－４－イルオキシ）－３－カルバモイル－５－メチルフェニル］－N－［３－（３－シアノフェニル）－２－（Ｅ）－プロペニル］スルファモイル酢酸エチル（３．２０ｇ）をジクロロメタン（３０ｍｌ）及びエタノール（３０ｍｌ）の混合溶媒に溶解させ、氷冷下、塩化水素を１．５時間通じた後、密栓をして室温で２．５時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をエタノール（３０ｍｌ）に溶解させ、塩化アンモニウム水溶液（０．５９ｇを水８ｍｌに溶解）及び２８％アンモニア水（１．３４ｍｌ）を加え、室温で０．５時間撹拌した後、１５時間放置した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣を分取ＨＰＬＣ（YMC-Pack ODS YMC、溶出溶媒：２０％アセトニトリル／水）で精製し、得られ

た無定形固体をエタノール（１０ｍｌ）に溶解させ、４Ｍ塩化水素ジオキサン溶液（３．００ｍｌ）を加えた後、これを減圧下濃縮乾固することにより、表記化合物２．８５ｇ（収率９０％）を無色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.23 (3H, t, J=7.0), 1.85-1.95 (2H, m), 1.95-2.05 (2H, m), 2.26 (3H, s), 2.90-3.00 (2H, m), 3.20-3.30 (2H, m), 4.15-4.20 (1H, m), 4.20 (2H, q, J=7.0), 4.39 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=6.0), 6.43 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.60 (1H, d, J=16.0), 7.54 (2H, m), 7.57 (1H, m), 7.68 (1H, m), 7,73 (1H, m), 7.87 (1H, m);

IR (KBr, cm^{-1}) : 1737, 1672.

（ｂ）　Ｎ－［４－（１－アセトイミドイルピペリジン－４－イルオキシ）－３－カルバモイル－５－メチルフェニル］－Ｎ－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（Ｅ）－プロペニル］スルファモイル酢酸エチル２塩酸塩

Ｎ－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（Ｅ）－プロペニル］－Ｎ－［３－カルバモイル－５－メチル－４－（ピペリジン－４－イルオキシ）フェニル］スルファモイル酢酸エチル２塩酸塩（２．６８ｇ）をエタノール（４０ｍｌ）に溶解させ、氷冷下、エチルアセトイミデート塩酸塩（１．５８ｇ）及びトリエチルアミン（３．５５ｍｌ）を加え、室温で１時間撹拌した後、１３時間放置した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣を分取ＨＰＬＣ（YMC-Pack ODS YMC、溶出溶媒：２０％アセトニトリル／水）で精製し、得られた無定形固体をエタノール（１０ｍｌ）に溶解させ、４Ｍ塩化水素ジオキサン溶液（０．４４ｍｌ）を加えた後、これを減圧下濃縮乾固することにより、表記化合物０．３８ｇ（収率１３％）を無色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.23 (3H, t, J=7.0), 1.70-1.90 (2H, m), 1.90-2.00 (2H, m), 2.27 (3H, s), 2.29 (3H, s), 3.35-3.45 (2H, m), 3.75-3.95 (2H, m), 4.20 (2H, q, J=7.0), 4.25 (1H, m), 4.40 (2H, s), 4.48 (2H, d, J=6.0), 6.43 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.60 (1H, d, J=16.0), 7.43 (2H, m), 7.55 (1H, m), 7.69 (1H, m), 7.73 (1H, m), 7.88 (1H, m);

IR (KBr, cm^{-1}) : 1738, 1672, 1625.

実施例４５

N－［４－（１－アセトイミドイルピペリジン－４－イルオキシ）－３－カルバモイル－５－メチルフェニル］－N－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（E）－プロペニル］スルファモイル酢酸２塩酸塩　（例示化合物番号：２０２７）

N－［４－（１－アセトイミドイルピペリジン－４－イルオキシ）－３－カルバモイル－５－メチルフェニル］－N－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（E）－プロペニル］スルファモイル酢酸エチル２塩酸塩（０．２４ｇ）を３M塩酸（２０ｍｌ）に溶解させ、７０℃で２．５時間撹拌した。反応液を室温まで冷却させた後、減圧下濃縮し、残渣を分取ＨＰＬＣ（YMC-Pack ODS YMC、溶出溶媒：１５％アセトニトリル／水）で精製し、得られた無定形固体を１M塩酸（１．００ｍｌ）に溶解させ、これを減圧下濃縮乾固することにより、表記化合物０．１８ｇ（収率７８％）を無色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.70-1.85 (2H, m), 1.90-2.00 (2H, m), 2.27 (3H, s), 2.29 (3H, s), 3.30-3.45 (2H, m), 3.75-3.90 (2H, m), 4.25 (1H, m), 4.27 (2H, s), 4.48 (2H, d, J=6.0), 6.43 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.60 (1H, d, J=16.0), 7.43 (2H, m), 7.55 (1H, m), 7.67 (1H, m), 7.72 (1H, m), 7.86 (1H, m);

IR (KBr, cm^{-1}) : 1731, 1672.

実施例４６

N－［４－（１－アセトイミドイルピペリジン－４－イルオキシ）－３，５－ジフルオロフェニル］－N－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（E）－プロペニル］スルファモイル酢酸エチル２塩酸塩　（例示化合物番号：１４７４）

（ａ）　N－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（E）－プロペニル］－N－［３，５－ジフルオロ－４－（ピペリジン－４－イルオキシ）フェニル］スルファモイル酢酸エチル２塩酸塩

N－［４－（１－ｔ－ブトキシカルボニルピペリジン－４－イルオキシ）－３，５

－ジフルオロフェニル］－Ｎ－［３－（３－シアノフェニル）－２－（Ｅ）－プロペニル］スルファモイル酢酸エチル（１８２３ｍｇ）をジクロロメタン（３０ｍｌ）及びエタノール（１５ｍｌ）の混合溶媒に溶解させ、氷冷下、塩化水素を１時間通じた後、密栓をして室温で５．５時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をエタノール（２０ｍｌ）に溶解させ、塩化アンモニウム水溶液（３１５ｍｇを水１０ｍｌに溶解）及び２８％アンモニア水（０．５９ｍｌ）を加えた後、室温で１５時間放置した。反応液に４Ｍ塩化水素ジオキサン溶液（１ｍｌ）を加え、減圧下濃縮した後、残渣を分取ＨＰＬＣ（YMC-Pack ODS YMC、溶出溶媒：２０％アセトニトリル／水）で精製した。得られた無定形固体をエタノール（２０ｍｌ）に溶解させ、１Ｍ塩酸（２ｍｌ）を加えた後、減圧下濃縮乾固することにより、表記化合物１２１４ｍｇ（収率６８％）を無色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.21 (3H, t, J=7.0), 1.85-1.91 (2H, m), 2.04-2.10 (2H, m), 2.99-3.05 (2H, m), 3.18-3.24 (2H, m), 4.18 (2H, q, J=7.0), 4.37 (1H, m), 4.50 (2H, s), 4.51 (2H, d, J=6.0), 6.42 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.62 (1H, d, J=16.0), 7.39 (2H, m), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.68 (1H, d, J=8.0), 7.74 (1H, d, J=8.0), 7.88 (1H, s);

IR (KBr, cm^{-1}) : 1738, 1676.

（ｂ） Ｎ－［４－（１－アセトイミドイルピペリジン－４－イルオキシ）－３，５－ジフルオロフェニル］－Ｎ－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（Ｅ）－プロペニル］スルファモイル酢酸エチル２塩酸塩

Ｎ－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（Ｅ）－プロペニル］－Ｎ－［３，５－ジフルオロ－４－（ピペリジン－４－イルオキシ）フェニル］スルファモイル酢酸エチル２塩酸塩（１０２０ｍｇ）をエタノール（３０ｍｌ）に溶解させ、エチルアセトイミデート塩酸塩（６２０ｍｇ）及びトリエチルアミン（１．１７ｍｌ）を加えた後、室温で１５時間攪拌した。反応液に４Ｍ塩化水素ジオキサン溶液（１．０ｍｌ）を加え、減圧下濃縮した後、残渣を分取ＨＰＬＣ（YMC-Pack ODS YMC、溶出溶媒：２２％アセトニトリル／水）で精製した。得られた無定形固体をエタノール（１５ｍ l）に溶解させ、１Ｍ塩酸（１．０ｍｌ）を加えた後、減圧下濃縮乾固させた。これを水（約２０ｍｌ）に溶解させ、凍結乾燥に付すことにより、表記化合物を８５１ｍｇ（収率７８％）を無色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.22 (3H, t, J=7.0), 1.76-1.83 (2H, m), 1.98-2.03 (2H, m), 2.30 (3H, s), 3.52 (2H, m), 3.78 (2H, m), 4.18 (2H, q, J=7.0), 4.46 (1H, m), 4.51 (2H, s), 4.52 (2H, d, J=6.0), 6.43 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.62 (1H, d, J=16.0), 7.39 (2H, m), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.70 (1H, d, J=8.0), 7.73 (1H, d, J=8.0), 7.91 (1H, s);

IR (KBr, cm^{-1}) : 1739, 1673, 1624.

実施例４７

N－［4－（1－アセトイミドイルピペリジン－4－イルオキシ）－3，5－ジフルオロフェニル］－N－［3－（3－アミジノフェニル）－2－（E）－プロペニル］スルファモイル酢酸２塩酸塩　（例示化合物番号：２００３）

N－［4－（1－アセトイミドイルピペリジン－4－イルオキシ）－3，5－ジフルオロフェニル］－N－［3－（3－アミジノフェニル）－2－（E）－プロペニル］スルファモイル酢酸エチル２塩酸塩（４１５ｍｇ）を２Ｍ塩酸（２０ｍｌ）に溶解させ、６０℃で５時間攪拌した。反応液を室温まで冷却させた後、減圧下濃縮し、残渣を分取ＨＰＬＣ（YMC-Pack ODS YMC、溶出溶媒：１５％アセトニトリル／水）で精製した。得られた無定形固体を１５％アセトニトリル／水（２０ｍｌ）に溶解させ、１Ｍ塩酸（１．０ｍｌ）を加え、減圧下濃縮乾固させた。得られた無定形固体を水（約２０ｍｌ）に溶解させ、凍結乾燥に付すことにより表記化合物３１９ｍｇ（収率８０％）を無色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.70-1.90 (2H, m), 1.95-2.10 (2H, m), 2.29 (3H, s), 3.40-3.60 (2H, m), 3.78 (2H, m), 4.37 (2H, s), 4.46 (1H, m), 4.52 (2H, d, J=6.0), 6.43 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.62 (1H, d, J=16.0), 7.38 (2H, m), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.69 (1H, d, J=8.0), 7.74 (1H, d, J=8.0), 7.89 (1H, s);

IR (KBr, cm^{-1}) : 3123, 1733, 1674, 1626.

実施例４８

N－［4－（1－アセトイミドイルピペリジン－4－イルオキシ）－3，5－ジクロロフェニル］－N－［3－（3－アミジノフェニル）－2－（E）－プロペニル］スルファモイル酢酸エチル２塩酸塩　（例示化合物番号：１４７８）

（a）　N－［3－（3－アミジノフェニル）－2－（E）－プロペニル］－N－［3，5－ジクロロ－4－（ピペリジン－4－イルオキシ）フェニル］スルファモイル酢酸エチル２塩酸塩

N－［4－（1－t－ブトキシカルボニルピペリジン－4－イルオキシ）－3，5－ジクロロフェニル］－N－［3－（3－シアノフェニル）－2－（E）－プロペニル］スルファモイル酢酸エチル（２０５７ｍｇ）をジクロロメタン（３０ｍｌ）及びエタノール（１５ｍｌ）の混合溶媒に溶解させ、氷冷下、塩化水素を１時間通じた後、密栓をして室温で６時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をエタノール（４０ｍｌ）に溶解させ、塩化アンモニウム水溶液（３３７ｍｇを水２０ｍｌに溶解）及び２８％アンモニア水（０．６３ｍｌ）を加え、室温で１５時間放置した。反応液に４Ｍ塩化水素ジオキサン溶液（２．０ｍｌ）を加え、減圧下濃縮した後、残渣を分取ＨＰＬＣ（YMC-Pack ODS YMC、溶出溶媒：２３％アセトニトリル／水）にて精製した。得られた無定形固体をエタノール（２０ｍｌ）に溶解させ、１Ｍ塩酸（１．０ｍｌ）を加えた後、これを減圧下濃縮乾固することにより、表記化合物１００２ｍｇ（収率４９％）を無色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.21 (3H, t, J=7.0), 1.95-2.15 (4H, m), 2.95-3.10 (2H, m), 3.20-3.35 (2H, m), 4.18 (2H, q, J=7.0), 4.46 (1H, m), 4.53 (4H, m), 6.43 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.62 (1H, d, J=16.0), 7.55 (1H, t, J=7.5), 7.67 (2H, s), 7.68 (1H, d, J=7.5), 7.74 (1H, d, J=7.5), 7.88 (1H, s);

IR (KBr, cm^{-1}) : 1738, 1676.

（b）　N－［4－（1－アセトイミドイルピペリジン－4－イルオキシ）－3，

5－ジクロロフェニル］－N－［3－（3－アミジノフェニル）－2－（E）－プロペニル］スルファモイル酢酸エチル2塩酸塩

N－［3－（3－アミジノフェニル）－2－（E）－プロペニル］－N－［3，5－ジクロロ－4－（ピペリジン－4－イルオキシ）フェニル］スルファモイル酢酸エチル2塩酸塩（800mg）をエタノール（30ml）に溶解させ、エチルアセトイミデート塩酸塩（462mg）及びトリエチルアミン（0．87ml）を加え、室温で15時間撹拌した。反応液に4M塩化水素ジオキサン溶液（1ml）を加え、減圧下濃縮した後、残渣を分取HPLC（YMC-Pack ODS YMC、溶出溶媒：25％アセトニトリル／水）で精製した。得られた無定形固体をエタノール（20ml）に溶解させ、1M塩酸（1．0ml）を加えた後、減圧下濃縮乾固させた。これを水（約20ml）に溶解させ、凍結乾燥に付すことにより、表記化合物722mg（収率85％）を無色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.22 (3H, t, J=7.0), 1.80-2.00 (2H, m), 2.00-2.10 (2H, m), 2.29 (3H, s), 3.40-3.55 (2H, m), 3.80-4.00 (2H, m), 4.18 (2H, q, J=7.0), 4.53 (5H, m), 6.43 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.63 (1H, d, J=16.0), 7.56 (1H, t, J=8.0), 7.67 (2H, s), 7.68 (1H, d, J=8.0), 7.74 (1H, d, J=8.0), 7.88 (1H, s);

IR (KBr, cm^{-1}) : 1739, 1674, 1624.

実施例49

N－［4－（1－アセトイミドイルピペリジン－4－イルオキシ）－3，5－ジクロロフェニル］－N－［3－（3－アミジノフェニル）－2－（E）－プロペニル］スルファモイル酢酸2塩酸塩　（例示化合物番号：2007）

N－［4－（1－アセトイミドイルピペリジン－4－イルオキシ）－3，5－ジクロロフェニル］－N－［3－（3－アミジノフェニル）－2－（E）－プロペニル］スルファモイル酢酸エチル2塩酸塩（300mg）を2M塩酸（20ml）に溶解させ、60℃で6時間撹拌した。反応液を室温まで冷却させた後、減圧下濃縮し、残渣を分取HPLC（YMC-Pack ODS YMC、溶出溶媒：18％アセトニトリル／水）で

精製した。得られた無定形固体を１８％アセトニトリル／水（２０ｍｌ）に溶解させ、１M塩酸（１．０ｍｌ）を加えた後、減圧下濃縮乾固させた。これを水（約２０ｍｌ）に溶解させ、凍結乾燥に付すことにより、表記化合物２３３ｍｇ（収率８１％）を無色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d$_6$) δ ppm : 1.80-2.00 (2H, m), 2.00-2.10 (2H, m), 2.30 (3H, s), 3.40-3.55 (2H, m), 3.80-4.00 (2H, m), 4.39 (2H, s), 4.53 (2H, d, J=6.0), 4.53 (1H, m), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.62 (1H, d, J=16.0), 7.56 (1H, t, J=8.0), 7.67 (2H, s), 7.70 (1H, d, J=8.0), 7.74 (1H, d, J=8.0), 7.90 (1H, s);

IR (KBr, cm^{-1}) : 3127, 1733, 1673, 1625.

実施例５０

N－［４－（１－アセトイミドイルピペリジン－４－イルオキシ）－３，５－ジメチルフェニル］－N－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（E）－プロペニル］スルファモイル酢酸メチル２塩酸塩　（例示化合物番号：２４２９）

（ａ）　N－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（E）－プロペニル］－N－［３，５－ジメチル－４－（ピペリジン－４－イルオキシ）フェニル］スルファモイル酢酸エチル２塩酸塩

N－［４－（１－ｔ－ブトキシカルボニルピペリジン－４－イルオキシ）－３，５－ジメチルフェニル］－N－［３－（３－シアノフェニル）－２－（E）－プロペニル］スルファモイル酢酸エチル（１．７５ｇ）をジクロロメタン（３０ｍｌ）及びエタノール（１５ｍｌ）の混合溶媒に溶解させ、氷冷下、塩化水素を１時間通じた後、密栓をして室温で６時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をエタノール（３０ｍｌ）に溶解させ、塩化アンモニウム水溶液（０．３１ｇを水１５ｍｌに溶解）及び２８％アンモニア水（０．５７ｍｌ）を加え、室温で１４時間放置した。反応液に４M塩化水素ジオキサン溶液（１ｍｌ）を加えた後、減圧下濃縮し、残渣を分取ＨＰＬＣ（YMC-Pack ODS YMC、溶出溶媒：２０％アセトニトリル／水）にて精製した。得られた無定形固体をエタノール（２０ｍｌ）に溶解させ、１M塩酸（１ｍｌ）を加

えた後、これを減圧下濃縮乾固することにより、表記化合物１．２１ｇ（収率７０％）を無色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.23 (3H, t, J=7.0), 1.80-1.95 (2H, m), 2.00-2.10 (2H, m), 2.22 (6H, s), 2.94 (2H, m), 3.26 (2H, m), 4.12 (1H, m), 4.19 (2H, q, J=7.0), 4.35 (2H, s), 4.44 (2H, d, J=6.0), 6.43 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.59 (1H, d, J=16.0), 7.17 (2H, s), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.68 (1H, d, J=8.0), 7.73 (1H, d, J=8.0), 7.88 (1H, s);

IR (KBr, cm^{-1}) : 1738, 1676.

（ｂ）　Ｎ－［４－（１－アセトイミドイルピペリジン－４－イルオキシ）－３，５－ジメチルフェニル］－Ｎ－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（Ｅ）－プロペニル］スルファモイル酢酸メチル２塩酸塩

Ｎ－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（Ｅ）－プロペニル］－Ｎ－［３，５－ジメチル－４－（ピペリジン－４－イルオキシ）フェニル］スルファモイル酢酸エチル２塩酸塩（１．００ｇ）をメタノール（３０ｍｌ）に溶解させ、エチルアセトイミデート塩酸塩（０．６２ｇ）及びトリエチルアミン（１．１６ｍｌ）を加え、室温で１４時間攪拌した。反応液に４Ｍ塩化水素ジオキサン溶液（２ｍｌ）を加えた後、減圧下濃縮し、残渣を分取ＨＰＬＣ（YMC-Pack ODS YMC、溶出溶媒：２０％アセトニトリル／水）で精製した。得られた無定形固体をメタノール（２０ｍｌ）に溶解させ、１Ｍ塩酸（１．０ｍｌ）を加えた後、減圧下濃縮乾固させた。これを水（約２０ｍｌ）に溶解させ、凍結乾燥に付すことにより、表記化合物０．８１ｇ（収率７８％）を無色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.75 (2H, m), 1.98 (2H, m), 2.23 (6H, s), 2.29 (3H, s), 3.25-3.35 (2H, m), 3.73 (3H, s), 3.85 (1H, m), 4.02 (1H, m), 4.18 (1H, m), 4.38 (2H, s), 4.44 (2H, d, J=6.0), 6.42 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.59 (1H, d, J=16.0), 7.16 (2H, s), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.68 (1H, d, J=8.0), 7.73 (1H, d, J=8.0), 7.88 (1H, s);

IR (KBr, cm^{-1}) : 1743, 1673, 1626.

実施例５１

Ｎ－［４－（１－アセトイミドイルピペリジン－４－イルオキシ）－３，５－ジメチルフェニル］－Ｎ－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（Ｅ）－プロペニル］スルファモイル酢酸２塩酸塩　（例示化合物番号：２０１１）

Ｎ－［４－（１－アセトイミドイルピペリジン－４－イルオキシ）－３，５－ジメチルフェニル］－Ｎ－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（Ｅ）－プロペニル］スルファモイル酢酸メチル２塩酸塩（６２０ｍｇ）を２Ｍ塩酸（２０ｍｌ）に溶解させ、６０℃で５時間撹拌した。反応液を室温まで冷却させた後、減圧下濃縮し、残渣を分取ＨＰＬＣ（YMC-Pack ODS YMC、溶出溶媒：１８％アセトニトリル／水）で精製した。得られた無定形固体を１８％アセトニトリル／水（２０ｍｌ）に溶解させ、１Ｍ塩酸（１．０ｍｌ）を加え、減圧下濃縮乾固させた。これを水（約２０ｍｌ）に溶解させ、凍結乾燥に付すことにより、表記化合物２２０ｍｇ（収率５７％）を無色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.75 (2H, m), 1.98 (2H, m), 2.23 (6H, s), 2.29 (3H, s), 3.25-3.40 (2H, m), 3.85 (1H, m), 4.02 (1H, m), 4.17 (1H, m), 4.22 (2H, s), 4.44 (2H, d, J=6.0), 6.43 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.58 (1H, d, J=16.0), 7.17 (2H, s), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.69 (1H, d, J=8.0), 7.72 (1H, d, J=8.0), 7.88 (1H, s);

IR (KBr, cm^{-1}) : 3131, 1733, 1673, 1626.

実施例５２

４－［Ｎ－［４－（１－アセトイミドイルピペリジン－４－イルオキシ）フェニル］－Ｎ－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（Ｅ）－プロペニル］アミノ］酪酸エチル３塩酸塩　（例示化合物番号：８４９）

（ａ）　４－［Ｎ－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（Ｅ）－プロペニル］－［Ｎ－［４－（ピペリジン－４－イルオキシ）フェニル］アミノ］酪酸エチル３塩

酸塩

4－［N－［4－（1－t－ブトキシカルボニルピペリジン－4－イルオキシ）フェニル］－N－［3－（3－シアノフェニル）－2－（E）－プロペニル］アミノ］酪酸エチル（2．19g）をジクロロメタン（30ml）及びエタノール（15ml）の混合溶媒に溶解させ、氷冷下、塩化水素を1時間通じた後、密栓をして室温で5．5時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をエタノール（20ml）に溶解させ、塩化アンモニウム水溶液（0．43gを水10mlに溶解）及び28％アンモニア水（1．04ml）を加えた後、室温で14時間放置した。これに4M塩化水素ジオキサン溶液（1ml）を加え、減圧下濃縮した後、残渣を分取HPLC（YMC-Pack ODS YMC、溶出溶媒：25％アセトニトリル／水）で精製した。得られた無定形固体をエタノール（20ml）に溶解させ、1M塩酸（1．0ml）を加えた後、減圧下濃縮乾固させた。これを水（約10ml）に溶解させた後、凍結乾燥に付すことにより、表記化合物1．52g（収率66％）を淡黄色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.19 (3H, t, J=7.0), 1.70-1.95 (4H, m), 2.00-2.15 (2H, m), 2.39 (2H, m), 3.00-3.15 (2H, m), 3.15-3.30 (2H, m), 3.30-3.40 (2H, m), 4.07 (2H, q, J=7.0), 4.00-4.20 (2H, m), 4.43 (1H, m), 6.52 (1H, dt, J=16.0, 5.5), 6.55-7.00 (5H, m), 7.59 (1H, t, J=8.0), 7.65-7.80 (2H, m), 7.88 (1H, s);

IR (KBr, cm^{-1}): : 1728, 1674.

（b） 4－［N－［4－（1－アセトイミドイルピペリジン－4－イルオキシ）フェニル］－N－［3－（3－アミジノフェニル）－2－（E）－プロペニル］アミノ］酪酸エチル3塩酸塩

4－［N－［3－（3－アミジノフェニル）－2－（E）－プロペニル］－［N－［4－（ピペリジン－4－イルオキシ）フェニル］アミノ］酪酸エチル3塩酸塩（1378mg）をエタノール（20ml）に溶解させ、エチルアセトイミデート塩酸塩（890mg）及びトリエチルアミン（2．01ml）を加えた後、室温で4時間撹拌した。反応液に4M塩化水素ジオキサン溶液（1ml）を加え、減圧下濃縮した後、

残渣を分取ＨＰＬＣ（YMC-Pack ODS YMC、溶出溶媒：２５％アセトニトリル／水）で精製した。得られた無定形固体をエタノール（２０ｍｌ）に溶解させ、１M塩酸（１．０ｍｌ）を加えた後、減圧下濃縮乾固させた。これを水（約２０ｍｌ）に溶解させた後、凍結乾燥に付すことにより、表記化合物１０７２ｍｇ（収率７３％）を淡黄色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d$_6$) δ ppm : 1.16 (3H, t, J=7.0), 1.60-1.90 (4H, m), 1.90-2.10 (2H, m), 2.29 (3H, s), 2.30-2.40 (2H, m), 3.20-3.40 (2H, m), 3.45-3.60 (2H, m), 3.70-3.85 (2H, m), 4.04 (2H, q, J=7.0), 4.00-4.10 (2H, m), 4.40-4.55 (1H, m), 6.49 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.55-6.95 (5H, m), 7.57 (1H, t, J=7.5), 7.65-7.75 (2H, m), 7.85 (1H, s);

IR (KBr, cm^{-1}) : 1727, 1673, 1624.

実施例５３

4－［N－［4－（1－アセトイミドイルピペリジン－4－イルオキシ）フェニル］－N－［3－（3－アミジノフェニル）－2－（E）－プロペニル］アミノ］酪酸３塩酸塩　（例示化合物番号：６６３）

4－［N－［4－（1－アセトイミドイルピペリジン－4－イルオキシ）フェニル］－N－［3－（3－アミジノフェニル）－2－（E）－プロペニル］アミノ］酪酸エチル３塩酸塩（５７２ｍｇ）を２M塩酸（２０ｍｌ）に溶解させ、室温で２時間攪拌した後、５０℃で２時間攪拌した。反応液を室温まで冷却させた後、減圧下濃縮し、残渣を分取ＨＰＬＣ（YMC-Pack ODS YMC、溶出溶媒：１８％アセトニトリル／水）で精製した。得られた無定形固体を１８％アセトニトリル／水（２０ｍｌ）及び１M塩酸（１．０ｍｌ）に溶解させ、減圧下濃縮乾固させた。これを水（約２０ｍｌ）に溶解させ、凍結乾燥に付すことにより、表記化合物３３３ｍｇ（収率６１％）を淡褐色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d$_6$) δ ppm : 1.40-1.95 (4H, m), 1.95-2.10 (2H, m), 2.30 (3H, s), 2.25-2.35 (2H, m), 3.45-4.40 (8H, m), 4.65-4.80 (1H, m), 6.50 (1H, dt, J=15.5, 6.5), 6.55-7.30 (5H, m), 7.58 (1H, t, J=7.5), 7.65-7.75 (2H, m), 7.85

(1H, s);

IR (KBr, cm^{-1}) : 3119, 1726, 1673, 1625.

実施例５４

N－［４－（１－アセトイミドイルピペリジン－４－イルオキシ）－３－トリフルオロメチルフェニル］－N－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（Ｅ）－プロペニル］スルファモイル酢酸２塩酸塩　（例示化合物番号：１９６９）

N－［４－（１－アセトイミドイルピペリジン－４－イルオキシ）－３－トリフルオロメチルフェニル］－N－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（Ｅ）－プロペニル］スルファモイル酢酸エチル２塩酸塩（３２１ｍｇ）を３M塩酸（１５ｍｌ）に溶解させ、８０℃で３時間撹拌した。反応液を室温まで冷却させた後、減圧下溶媒を留去し、残渣を分取ＨＰＬＣ（YMC-Pack ODS YMC、溶出溶媒：２０％アセトニトリル／水）にて精製した後、得られた無定形固体をメタノール（１０ｍｌ）に溶解させ、４M塩化水素ジオキサン溶液（０．５ｍｌ）を加えた後、減圧下濃縮乾固させた。これを水（約１５ｍｌ）に溶解させた後、凍結乾燥に付すことにより、表記化合物２３１ｍｇ（収率７５％）を無色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.79 (2H, m), 2.05 (2H, m), 2.31 (3H, s), 3.40-3.75 (4H, m), 4.32 (2H, s), 4.50 (2H, d, J=6.5), 4.96 (1H, m), 6.47 (1H, dt, J=17.0, 6.5), 6.57 (1H, d, J=17.0), 7.43 (1H, d, J=10.0), 7.54 (1H, d, J=7.5), 7.71 (4H, m), 7.92 (1H, s);

IR (KBr, cm^{-1}) : 3102, 1734, 1675, 1617.

実施例５５

N－［４－（１－アセトイミドイルピペリジン－４－イルオキシ）－３－メチルフェニル］－N－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（Ｅ）－プロペニル］スルファモイル酢酸２塩酸塩　（例示化合物番号：１９４９）

N－［４－（１－アセトイミドイルピペリジン－４－イルオキシ）－３－メチルフェニル］－N－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（Ｅ）－プロペニル］スルフ

ァモイル酢酸エチル２塩酸塩（４８０ｍｇ）を３Ｍ塩酸（１５ｍｌ）に溶解させ、８０℃で３時間攪拌した。反応液を室温まで冷却させた後、減圧下溶媒を留去し、残渣を分取ＨＰＬＣ（YMC-Pack ODS YMC、溶出溶媒：２０％アセトニトリル／水）で精製した。得られた無定形固体をメタノール（１５ｍｌ）に溶解させ、４Ｍ塩化水素ジオキサン溶液（０．５ｍｌ）を加えた後、減圧下濃縮乾固させることにより、表記化合物３１５ｍｇ（収率６９％）を無色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.78 (2H, m), 2.02 (2H, m), 2.14 (3H, s), 2.29 (3H, s), 3.62 (4H, m), 3.71 (2H, s), 4.12 (1H, m), 4.46 (2H, d, J=6.0), 4.70 (1H, m), 6.45 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.50 (1H, d, J=16.0), 7.02 (1H, d, J=8.5), 7.36 (1H, s), 7.37 (1H, d, J=8.5), 7.52 (1H, d, J=8.0), 7.67 (1H, d, J=7.5), 7.69 (1H, d, J=8.0), 7.86 (1H, s);

IR (KBr, cm^{-1}) : 3067, 1678, 1608, 1497.

実施例５６

Ｎ－［4－（１－アセトイミドイルピペリジン－４－イルオキシ）フェニル］－Ｎ－［3－（3－アミジノフェニル）－２－フルオロ－２－（Ｚ）－プロペニル］スルファモイル酢酸エチル２塩酸塩　（例示化合物番号：１５０９）

（ａ）　Ｎ－［3－（3－アミジノフェニル）－２－フルオロ－２－（Ｚ）－プロペニル］－Ｎ－［4－（ピペリジン－４－イルオキシ）フェニル］スルファモイル酢酸エチル２塩酸塩

Ｎ－［４－（１－ｔ－ブトキシカルボニルピペリジン－４－イルオキシ）フェニル］－Ｎ－［３－（３－シアノフェニル）－２－フルオロ－２－（Ｚ）－プロペニル］スルファモイル酢酸エチル（１．４１ｇ）をジクロロメタン（２５ｍｌ）及びエタノール（２５ｍｌ）の混合溶媒に溶解させ、氷冷下、塩化水素を１時間通じた後、密栓をして室温で１０時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣をエタノール（３０ｍｌ）に溶解させた後、塩化アンモニウム水溶液（０．２５ｇを水１０ｍｌに溶解）及び２８％アンモニア水（０．４７ｍｌ）を加え、室温で８時間放置した。４Ｍ塩化水素ジ

オキサン溶液（２．０ｍｌ）を加え、溶媒を留去した後、残渣を分取ＨＰＬＣ（YMC-Pack ODS YMC、溶出溶媒：２０％アセトニトリル／水）で精製した。得られた無定形固体をメタノール（１５ｍｌ）に溶解させ、４Ｍ塩化水素ジオキサン溶液（０．５ｍｌ）を加えた後、これを減圧下濃縮乾固することにより、表記化合物１．００ｇ（収率７５％）を無色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.24 (3H, t, J=7.0), 1.81 (2H, m), 2.08 (2H, m), 3.06 (2H, m), 3.22 (2H, m), 4.20 (2H, q, J=7.0), 4.36 (2H, s), 4.56 (2H, d, J=16.5), 4.65 (1H, m), 5.94 (1H, d, J=39.0), 7.05 (2H, d, J=9.5), 7.40 (2H, d, J=9.5), 7.56 (1H, d, J=8.0), 7.74 (2H, m), 7.81 (1H, s);

IR (KBr, cm^{-1}) : 3061, 2985, 1737, 1676, 1507.

（ｂ）Ｎ－［４－（１－アセトイミドイルピペリジン－４－イルオキシ）フェニル］－Ｎ－［３－（３－アミジノフェニル）－２－フルオロ－２－（Ｚ）－プロペニル］スルファモイル酢酸エチル２塩酸塩

Ｎ－［３－（３－アミジノフェニル）－２－フルオロ－２－（Ｚ）－プロペニル］－Ｎ－［４－（ピペリジン－４－イルオキシ）フェニル］スルファモイル酢酸エチル２塩酸塩（８００ｍｇ）をエタノール（２０ｍｌ）に溶解させ、エチルアセトイミデート塩酸塩（５１５ｍｇ）及びトリエチルアミン（０．９７ｍｌ）を加え、室温で４時間撹拌した。反応液に４Ｍ塩化水素ジオキサン溶液（２ｍｌ）を加えた後、減圧下濃縮し、残渣を分取ＨＰＬＣ（YMC-Pack ODS YMC、溶出溶媒：２５％アセトニトリル／水）で精製した。得られた無定形固体をメタノール（１５ｍｌ）に溶解させ、４Ｍ塩化水素ジオキサン溶液（０．５ｍｌ）を加えた後、これを減圧下濃縮乾固させることにより、表記化合物４５８ｍｇ（収率５４％）を淡黄色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.24 (3H, t, J=7.0), 1.74 (2H, m), 2.05 (2H, m), 2.28 (3H, s), 3.52 (2H, m), 3.72 (1H, m), 3.78 (1H, m), 4.20 (2H, q, J=7.0), 4.36 (2H, s), 4.59 (2H, d, J=15.5), 4.71 (1H, m), 5.96 (1H, d, J=39.0), 7.05 (2H, d, J=9.5), 7.41 (2H, d, J=9.5), 7.59 (1H, t, J=7.5), 7.67 (1H, d, J=7.5), 7.76 (1H, d, J=7.5), 7.80 (1H, s);

IR (KBr, cm^{-1}) : 3103, 1738, 1673, 1627, 1606.

実施例５７

N－［4－（1－アセトイミドイルピペリジン－4－イルオキシ）フェニル］－N－［3－（3－アミジノフェニル）－2－フルオロ－2－（Z）－プロペニル］スルファモイル酢酸２塩酸塩　（例示化合物番号：２０３８）

N－［4－（1－アセトイミドイルピペリジン－4－イルオキシ）フェニル］－N－［3－（3－アミジノフェニル）－2－フルオロ－2－（Z）－プロペニル］スルファモイル酢酸エチル２塩酸塩（２６５ｍｇ）を３Ｍ塩酸（１５ｍｌ）に溶解させ、８０℃で２時間攪拌した。反応液を室温まで冷却させた後、減圧下溶媒を留去し、残渣を分取ＨＰＬＣ（YMC-Pack ODS YMC、溶出溶媒：１５％アセトニトリル／水）で精製した。得られた無定形固体をメタノール（１０ｍｌ）に溶解させ、４Ｍ塩化水素ジオキサン溶液（０．２ｍｌ）を加えた後、減圧下濃縮乾固させた。これを水（約１５ｍｌ）に溶解させた後、凍結乾燥に付すことにより、表記化合物２１８ｍｇ（収率８６％）を無色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.74 (2H, m), 2.05 (2H, m), 2.29 (3H, s), 3.52 (2H, m), 3.72 (1H, m), 3.82 (1H, m), 4.20 (2H, s), 4.59 (2H, d, J=15.5), 4.71 (1H, m), 5.95 (1H, d, J=38.0), 7.06 (2H, d, J=9.0), 7.42 (2H, d, J=9.0), 7.59 (1H, t, J=8.0), 7.68 (1H, d, J=8.0), 7.76 (1H, d, J=8.0), 7.81 (1H, s);

IR (KBr, cm^{-1}) : 1734, 1673, 1627.

実施例５８

N－［4－（1－アセトイミドイルピペリジン－4－イルオキシ）－3，5－ジカルバモイルフェニル］－N－［3－（3－アミジノフェニル）－2－（E）－プロペニル］スルファモイル酢酸エチル２塩酸塩　（例示化合物番号：１５０６）

（ａ）　N－［3－（3－アミジノフェニル）－2－（E）－プロペニル］－N－［3，5－ジカルバモイル－4－（ピペリジン－4－イルオキシ）フェニル］スルフ

ァモイル酢酸エチル２塩酸塩

Ｎ－［４－（１－ｔ－ブトキシカルボニルピペリジン－４－イルオキシ）－３，５－ジカルバモイルフェニル］－Ｎ－［３－（３－シアノフェニル）－２－（Ｅ）－プロペニル］スルファモイル酢酸エチル（０．８４ｇ）をジクロロメタン（２５ｍｌ）及びエタノール（２５ｍｌ）の混合溶媒に溶解させ、氷冷下、塩化水素を１．５時間通じた後、密栓をして室温で３時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をエタノール（２５ｍｌ）に溶解させ、塩化アンモニウム水溶液（０．１５ｇを水５ｍｌに溶解）及び２８％アンモニア水（０．３５ｍｌ）を加え、室温で２．５時間攪拌した後、１２時間放置した。反応液を減圧下濃縮し、残渣を分取ＨＰＬＣ（YMC-Pack ODS YMC、溶出溶媒：１７．５％アセトニトリル／水）にて精製した後、得られた無定形固体をエタノール（１０ｍｌ）に溶解させ、４Ｍ塩化水素ジオキサン溶液（０．２０ｍｌ）を加えた後、これを減圧下濃縮乾固することにより、表記化合物０．１７ｇ（収率２０％）を無色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.24 (3H, t, J=7.0), 1.85-2.00 (4H, m), 2.95-3.05 (2H, m), 3.20-3.30 (2H, m), 4.20 (2H, q, J=7.0), 4.25-4.35 (1H, m), 4.45 (2H, s), 4.50 (2H, d, J=6.0), 6.45 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.61 (1H, d, J=16.0), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.61 (2H, s), 7.67 (1H, d, J=8.0), 7.72 (1H, d, J=8.0), 7.88 (1H, s);

MASS (FAB, m/z) : 587 [M+H].

（ｂ） Ｎ－［４－（１－アセトイミドイルピペリジン－４－イルオキシ）－３，５－ジカルバモイルフェニル］－Ｎ－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（Ｅ）－プロペニル］スルファモイル酢酸エチル２塩酸塩

Ｎ－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（Ｅ）－プロペニル］－Ｎ－［３，５－ジカルバモイル－４－（ピペリジン－４－イルオキシ）フェニル］スルファモイル酢酸エチル２塩酸塩（０．１７ｇ）をエタノール（２０ｍｌ）に溶解させ、エチルアセトイミデート塩酸塩（１．６７ｇ）及びトリエチルアミン（１．６８ｍｌ）を加え、室温で５．５時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣を分取ＨＰＬＣ

(YMC-Pack ODS YMC、溶出溶媒：１７．５％アセトニトリル／水）にて精製した後、得られた無定形固体をエタノール（５ｍｌ）に溶解させ、４Ｍ塩化水素ジオキサン溶液（０．１０ｍｌ）を加えた後、これを減圧下濃縮乾固することにより、表記化合物０．０８ｇ（収率４３％）を無色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.24 (3H, t, J=7.0), 1.75-2.00 (4H, m), 2.28 (3H, s), 3.45-3.55 (2H, m), 3.70-3.80 (2H, m), 4.20 (2H, q, J=7.0), 4.30-4.40 (1H, m), 4.45 (2H, s), 4.51 (2H, d, J=6.0), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.61 (1H, d, J=16.0), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.64 (2H, s), 7.68 (1H, d, J=8.0), 7.72 (1H, d, J=8.0), 7.88 (1H, s);

MASS (FAB, m/z) : 628 [M+H].

実施例５９

N－［4－（1－アセトイミドイルピペリジン－4－イルオキシ）－3，5－ジカルバモイルフェニル］－N－［3－（3－アミジノフェニル）－2－（E）－プロペニル］スルファモイル酢酸２塩酸塩　（例示化合物番号：２０３５）

N－［4－（1－アセトイミドイルピペリジン－4－イルオキシ）－3，5－ジカルバモイルフェニル］－N－［3－（3－アミジノフェニル）－2－（E）－プロペニル］スルファモイル酢酸エチル２塩酸塩（０．０７ｇ）を３Ｍ塩酸（１０ｍｌ）に溶解させ、７０℃で２時間撹拌した。反応液を室温まで冷却させた後、減圧下濃縮し、残渣を分取ＨＰＬＣ（YMC-Pack ODS YMC、溶出溶媒：１０％アセトニトリル／水）にて精製した後、得られた無定形固体を１Ｍ塩酸（０．３０ｍｌ）に溶解させ、これを減圧下濃縮乾固することにより、表記化合物０．０５ｇ（収率６９％）を無色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.75-2.00 (4H, m), 2.27 (3H, s), 3.45-3.55 (2H, m), 3.70-3.80 (2H, m), 4.32 (2H, s), 4.35-4.40 (1H, m), 4.51 (2H, d, J=6.0), 6.45 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.60 (1H, d, J=16.0), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.63 (2H, s), 7.67 (1H, d, J=8.0), 7.72 (1H, d, J=8.0), 7.87 (1H, s);

IR (KBr, cm^{-1}) : 1729, 1668.

実施例６０

N－［4－（1－アセトイミドイルピペリジン－4－イルオキシ）－5－カルバモイル－2－メチルフェニル］－N－［3－（3－アミジノフェニル）－2－（E）－プロペニル］スルファモイル酢酸エチル2塩酸塩　（例示化合物番号：１４９１）

（ａ）N－［3－（3－アミジノフェニル）－2－（E）－プロペニル］－N－［5－カルバモイル－2－メチル－4－（ピペリジン－4－イルオキシ）フェニル］スルファモイル酢酸エチル２塩酸塩

Ｎ－［４－（１－ｔ－ブトキシカルボニルピペリジン－４－イルオキシ）－５－カルバモイル－２－メチルフェニル］－Ｎ－［３－（３－シアノフェニル）－２－（Ｅ）－プロペニル］スルファモイル酢酸エチル（２．１０ｇ）をジクロロメタン（２５ｍｌ）及びエタノール（２５ｍｌ）の混合溶媒に溶解させ、氷冷下、塩化水素を１時間通じた後、密栓をして室温で３時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をエタノール（２５ｍｌ）に溶解させ、塩化アンモニウム水溶液（０．５９ｇを水５ｍｌに溶解）及び２８％アンモニア水（１．３４ｍｌ）を加え、室温で７時間攪拌した後、１２時間放置した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣を分取ＨＰＬＣ（YMC-Pack ODS YMC、溶出溶媒：１７．５％アセトニトリル／水）にて精製し、得られた無定形固体をエタノール（２０ｍｌ）に溶解させ、４M塩化水素ジオキサン溶液（１．４０ｍｌ）を加えた後、これを減圧下濃縮乾固することにより、表記化合物１．１８ｇ（収率５７％）を無色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.24 (3H, t, J=7.0), 1.85-1.95 (2H, m), 2.10-2.20 (2H, m), 2.33 (3H, s), 3.05-3.15 (2H, m), 3.20-3.30 (2H, m), 4.21 (2H, q, J=7.0), 4.25-4.30 (1H, m), 4.36 (1H, d, J=14.0), 4.45-4.50 (1H, m), 4.51 (1H, d, J=14.0), 4.80 (1H, m), 6.40-6.55 (2H, m), 6.48 (1H, s), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.69 (1H, d, J=8.0), 7.72 (1H, d, J=8.0), 7,77 (1H, s), 7.83 (1H, s);

IR (KBr, cm^{-1}) : 1737, 1673, 1657.

（ｂ）　N－［4－（1－アセトイミドイルピペリジン－4－イルオキシ）－5－カルバモイル－2－メチルフェニル］－N－［3－（3－アミジノフェニル）－2－（E）－プロペニル］スルファモイル酢酸エチル２塩酸塩

N－［3－（3－アミジノフェニル）－2－（E）－プロペニル］－N－［5－カルバモイル－2－メチル－4－（ピペリジン－4－イルオキシ）フェニル］スルファモイル酢酸エチル２塩酸塩（1．00ｇ）をエタノール（50ｍｌ）に溶解させ、エチルアセトイミデート塩酸塩（0．59ｇ）及びトリエチルアミン（1．33ｍｌ）を加え、室温で１時間撹拌した後、14時間放置した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣を分取ＨＰＬＣ（YMC-Pack ODS YMC、溶出溶媒：20％アセトニトリル／水）にて精製し、得られた無定形固体をエタノール（10ｍｌ）に溶解させ、4Ｍ塩化水素ジオキサン溶液（1．00ｍｌ）を加えた後、これを減圧下濃縮乾固することにより、表記化合物0．98ｇ（収率92％）を無色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.24 (3H, t, J=7.0), 1.75-1.90 (2H, m), 2.00-2.15 (2H, m), 2.30 (3H, s), 2.34 (3H, s), 3.50-3.60 (2H, m), 3.70-3.80 (1H, m), 3.80-3.90 (1H, m), 4.21 (2H, q, J=7.0), 4.25-4.30 (1H, m), 4.36 (1H, d, J=14.0), 4.45-4.50 (1H, m), 4.51 (1H, d, J=14.0), 4.87 (1H, m), 6.40-6.55 (2H, m), 7.19 (1H, s), 7.56 (1H, t, J=8.0), 7.70 (1H, d, J=8.0), 7.72 (1H, d, J=8.0), 7,82 (1H, s), 7.84 (1H, s);

IR (KBr, cm^{-1}) : 1737, 1672, 1622.

実施例61

N－［4－（1－アセトイミドイルピペリジン－4－イルオキシ）－5－カルバモイル－2－メチルフェニル］－N－［3－（3－アミジノフェニル）－2－（E）－プロペニル］スルファモイル酢酸２塩酸塩　（例示化合物番号：2020）

N－［4－（1－アセトイミドイルピペリジン－4－イルオキシ）－5－カルバモイル－2－メチルフェニル］－N－［3－（3－アミジノフェニル）－2－（E）－プロペニル］スルファモイル酢酸エチル２塩酸塩（0．80ｇ）を3Ｍ塩酸（40ｍｌ）に溶解させ、70℃で1．5時間撹拌した。反応液を室温まで冷却させた後、減

圧下濃縮し、残渣を分取ＨＰＬＣ（YMC-Pack ODS YMC、溶出溶媒：１２．５％アセトニトリル／水）にて精製し、得られた無定形固体を１M塩酸（３．００ｍｌ）に溶解させ、これを減圧下濃縮乾固することにより、表記化合物０．７１ｇ（収率９２％）を無色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.75-1.90 (2H, m), 2.00-2.15 (2H, m), 2.30 (3H, s), 2.34 (3H, s), 3.45-3.55 (1H, m), 3.55-3.65 (1H, m), 3.65-3.80 (1H, m), 3.80-3.95 (1H, m), 4.20-4.30 (1H, m), 4.22 (1H, d, J=15.0), 4.41 (1H, d, J=15.0), 4.45-4.55 (1H, m), 4.86 (1H, m), 6.40-6.55 (2H, m), 7.18 (1H, s), 7.55 (1H, t, J=7.0), 7.70 (1H, d, J=7.0), 7.72 (1H, d, J=7.0), 7,83 (1H, s), 7.84 (1H, s);

IR (KBr, cm^{-1}) : 1730, 1672.

参考例１

３－シアノ桂皮アルデヒド

３－シアノベンズアルデヒド（４．５ｇ）をトルエン（２００ｍｌ）に溶解させ、トリフェニルホスホラニリデンアセトアルデヒド（１３．６ｇ）を加えた後、反応液を７０℃で４時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ジクロロメタン）にて精製した後、さらにトルエン及びヘキサンから再結晶化させることにより、表記化合物３．０９ｇ（収率５７％）を淡黄色針状晶として得た。

^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 6.76 (1H, dd, J=16.0, 7.5), 7.46 (1H, d, J=16.0), 7.58 (1H, t, J=8.0), 7.73 (1H, d, J=8.0), 7.80 (1H, d, J=8.0), 7.84 (1H, s), 9.75 (1H, d, J=7.5).

参考例２

３－（３－シアノフェニル）－２－（Ｅ）－プロペン－１－オール

３－シアノ桂皮アルデヒド（３．００ｇ）をジクロロメタン（３０ｍｌ）及びエタノール（７０ｍｌ）の混合溶媒に溶解させ、氷冷下、水素化ホウ素ナトリウム（１．

３２ｇ）及び塩化セリウム（２．４９ｇ）を加えた後、同温で１．５時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた後、ジクロロメタンで３回抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄した後、有機層を無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥させた。減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝３／２）にて精製することにより、表記化合物３．２７ｇ（収率定量的）を淡黄色油状物質として得た。

^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 4.37 (2H, m), 6.43 (1H, dt, J=16.0, 5.0), 6.62 (1H, d, J=16.0), 7.43 (1H, t, J=8.0), 7.52 (1H, d, J=8.0), 7.60 (1H, d, J=8.0), 7.65 (1H, s).

参考例３

炭酸［３－（３－シアノフェニル）－２－（Ｅ）－プロペニル］エチル

３－（３－シアノフェニル）－２－（Ｅ）－プロペン－１－オール（４０３ｍｇ）をジクロロメタン（６ｍｌ）に溶解させ、ピリジン（１ｍｌ）を加えた後、氷冷下、クロロギ酸エチル（０．３８ｍｌ）を滴下し、同温で２時間攪拌した。反応液に塩化アンモニウム水溶液を加えた後、酢酸エチルで抽出し、抽出液を水、飽和食塩水で洗浄した後、有機層を無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥させた。ろ過した後減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝４／１）にて精製することにより、表記化合物４９２ｍｇ（収率８４％）を無色油状物質として得た。

^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.34 (3H, t, J=7.0), 4.24 (2H, q, J=7.0), 4.80 (2H, d, J=5.5), 6.36 (1H, dt, J=16.0, 5.5), 6.67 (1H, d, J=16.0), 7.44 (1H, t, J=8.0), 7.55 (1H, d, J=8.0), 7.61 (1H, d, J=8.0), 7.66 (1H, s).

参考例４

４－（１－ｔ－ブトキシカルボニルピペリジン－４－イルオキシ）ニトロベンゼン

水素化ナトリウム（２．２ｇ）をヘキサンで洗浄し、Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミド（１５０ｍｌ）に懸濁させた後、氷冷下、１－ｔ－ブトキシカルボニル－４－ヒド

ロキシピペリジン（１０．１ｇ）を加え、室温で2時間撹拌した。次いで、反応液に４－フルオロニトロベンゼンを２０分間かけて加えた後、濃褐色の反応液を4時間撹拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて反応を停止させた後、ｔ－ブチルメチルエーテルで3回抽出し、抽出液を水、飽和食塩水で洗浄した後、有機層を無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥させた。減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝２／１）にて精製することにより、表記化合物１１．９ｇ（収率７４％）を淡黄色固体として得た。

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.43 (9H, s), 1.76 (2H, m), 1.91 (2H, m), 3.34 (2H, m), 3.65 (2H, m), 4.56 (1H, m), 6.91 (2H, d, J=9.0), 8.15 (2H, d, J=9.0).

参考例5

４－（１－ｔ－ブトキシカルボニルピペリジン－４－イルオキシ）アニリン

４－（１－ｔ－ブトキシカルボニルピペリジン－４－イルオキシ）ニトロベンゼン（１１．９ｇ）をメタノール（１００ｍｌ）に溶解させ、パラジウム－炭素触媒（1．９ｇ）を加えた後、水素雰囲気下、室温で4時間撹拌した。反応液をろ過した後、ろ液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝１／１）にて精製することにより、表記化合物１０．７ｇ（収率９９％）を淡赤色固体として得た。

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.46 (9H, s), 1.71 (2H, m), 1.87 (2H, m), 3.27 (2H, m), 3.71 (2H, m), 4.26 (1H, m), 6.63 (2H, d, J=8.5), 6.76 (2H, d, J=8.5).

参考例6

Ｎ－［４－（１－ｔ－ブトキシカルボニルピペリジン－４－イルオキシ）フェニル］エタンスルホンアミド

４－（１－ｔ－ブトキシカルボニルピペリジン－４－イルオキシ）アニリン（１０．６ｇ）及びピリジン（８ｍｌ）をジクロロメタン（７５ｍｌ）に溶解させ、氷冷下、

エタンスルホニルクロリド（４．１ｍｌ）を滴下した後、室温で５時間攪拌した。反応液にメタノール（１ｍｌ）を加えた後、減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝３／２）にて精製することにより、表記化合物１１．７ｇ（収率８４％）を淡桃色固体として得た。

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.38 (3H, t, J=8.0), 1.47 (9H, s), 1.74 (2H, m), 1.90 (2H, m), 3.07 (2H, q, J=8.0), 3.34 (2H, m), 3.69 (2H, m), 4.42 (1H, m), 6.88 (2H, d, J=9.0), 7.17 (2H, d, J=9.0).

参考例７

Ｎ－［４－（１－ｔ－ブトキシカルボニルピペリジン－４－イルオキシ）フェニル］－Ｎ－［３－（３－シアノフェニル）－２－（Ｅ）－プロペニル］エタンスルホンアミド

炭酸［３－（３－シアノフェニル）－２－（Ｅ）－プロペニル］エチル（１．０４ｇ）及びＮ－［４－（１－ｔ－ブトキシカルボニルピペリジン－４－イルオキシ）フェニル］エタンスルホンアミド（１．１５ｇ）をテトラヒドロフラン（９ｍｌ）に懸濁させ、トリス（ジベンジリデンアセトン）パラジウムクロロホルム錯体（０．０７７ｇ）及びトリフェニルホスフィン（０．０３９ｇ）を加えた後、室温で３時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ジクロロメタン／酢酸エチル＝８／１）にて精製することにより、表記化合物１．５７ｇ（収率定量的）を淡黄色油状物質として得た。

^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.42 (3H, t, J=7.0), 1.47 (9H, s), 1.74 (2H, m), 1.90 (2H, m), 3.06 (2H, q, J=7.0), 3.34 (2H, m), 3.68 (2H, m), 4.42 (2H, d, J=7.0), 4.44 (1H, m), 6.28 (1H, dt, J=15.5, 7.0), 6.42 (1H, d, J=15.5), 6.89 (2H, d, J=9.0), 7.26 (2H, d, J=9.0), 7.40 (1H, t, J=7.5), 7.52 (2H, m), 7.56 (1H, s).

参考例８

３－（３－シアノフェニル）－２－メチル－２－（Ｅ）－プロペナール

３－シアノベンズアルデヒド（２．６２ｇ）をトルエン（９０ｍｌ）に溶解させ、

２－トリフェニルホスホラニリデンプロピオンアルデヒド（８．２８ｇ）を加えた後、７０℃で１１時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ジクロロメタン）にて精製することにより、表記化合物２．６１ｇ（収率７６％）を淡黄色針状晶として得た。

^{1}H NMR (500MHz, CDCl$_3$) δ ppm : 2.07 (3H, s), 7.25 (1H, bs), 7.59 (1H, t, J=8.0), 7.68 (1H, d, J=8.0), 7.74 (1H, d, J=8.0), 7.79 (1H, s), 9.63 (1H, s).

参考例９

３－（３－シアノフェニル）－２－メチル－２－（Ｅ）－プロペン－１－オール

３－（３－シアノフェニル）－２－メチル－２－（Ｅ）－プロペナール（２．００ｇ）をジクロロメタン（３０ｍｌ）及びエタノール（６０ｍｌ）の混合溶媒に溶解させ、氷冷下、水素化ホウ素ナトリウム（０．８３ｇ）及び塩化セリウム（１．３０ｇ）を加えた後、同温で３時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた後、ジクロロメタンで３回抽出し、抽出液を水及び飽和食塩水で洗浄した後、有機層を無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥させた。ろ過した後、減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝１／１）にて精製することにより、表記化合物２．０５ｇ（収率定量的）を淡黄色油状物質として得た。

^{1}H NMR (500MHz, CDCl$_3$) δ ppm : 1.87 (3H, s), 4.22 (2H, m), 6.52 (1H, bs), 7.42 - 7.52 (3H, m), 7.55 (1H, s).

参考例１０

炭酸［３－（３－シアノフェニル）－２－メチル－２－（Ｅ）－プロペニル］エチル

３－（３－シアノフェニル）－２－メチル－２－（Ｅ）－プロペン－１－オール（２．００ｇ）をジクロロメタン（２０ｍｌ）に溶解させ、ピリジン（３ｍｌ）を加えた後、氷冷下、クロロギ酸エチル（１．３０ｍｌ）を滴下し、室温で１２時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキ

サン／酢酸エチル＝４／１）にて精製することにより、表記化合物２．４６ｇ（収率８７％）を無色油状物質として得た。

^{1}H NMR (400MHz, CDCl$_3$) δ ppm : 1.34 (3H, t, J=7.0), 1.90 (3H, s), 4.25 (2H, q, J=7.0), 4.70 (2H, s), 6.53 (1H, bs), 7.43 - 7.55 (4H, m).

参考例１１

N－［４－（１－ｔ－ブトキシカルボニルピペリジン－４－イルオキシ）フェニル］－N－［３－（３－シアノフェニル）－２－メチル－２－（Ｅ）－プロペニル］エタンスルホンアミド

炭酸［３－（３－シアノフェニル）－２－メチル－２－（Ｅ）－プロペニル］エチル（１．１０ｇ）及びN－［４－（１－ｔ－ブトキシカルボニルピペリジン－４－イルオキシ）フェニル］エタンスルホンアミド（１．１５ｇ）をテトラヒドロフラン（９ｍｌ）に懸濁させ、トリス（ジベンジリデンアセトン）パラジウムクロロホルム錯体（７８ｍｇ）及びトリフェニルホスフィン（３９ｍｇ）を加えた後、室温で１６時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ジクロロメタン／酢酸エチル＝１２／１）にて精製することにより、表記化合物０．５８ｇ（収率３６％）を無色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (500MHz, CDCl$_3$) δ ppm : 1.42 (3H, t, J=7.5), 1.47 (9H, s), 1.75 (2H, m), 1.89 (3H, s), 1.91 (2H, m), 3.07 (2H, q, J=7.5), 3.34 (2H, m), 3.69 (2H, m), 4.37 (2H, s), 4.45 (1H, m), 6.21 (1H, s), 6.89 (2H, d, J=9.0), 7.26 (2H, d, J=9.0), 7.32 (1H, d, J=8.0), 7.35 (1H, s), 7.38 (1H, t, J=8.0), 7.48 (1H, d, J=8.0).

参考例１２

N－［４－（１－ｔ－ブトキシカルボニルピペリジン－４－イルオキシ）フェニル］スルファモイル酢酸エチル

４－（１－ｔ－ブトキシカルボニルピペリジン－４－イルオキシ）アニリン（４．３９ｇ）及びピリジン（２．４ｍｌ）をジクロロメタン（３０ｍｌ）に溶解させ、氷冷下、クロロスルホニル酢酸エチル（２．４ｍｌ）を滴下した後、室温で１３時間撹

拌した。反応液にメタノール（０．５ｍｌ）を加えた後、減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝３／２）にて精製することにより、表記化合物４．９６ｇ（収率７５％）を淡赤色油状物質として得た。

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.33 (3H, t, J=7.0), 1.47 (9H, s), 1.75 (2H, m), 1.90 (2H, m), 3.34 (2H, m), 3.69 (2H, m), 3.89 (2H, s), 4.29 (2H, q, J=7.0), 4.44 (1H, m), 6.89 (2H, d, J=8.5), 7.27 (2H, d, J=8.5).

参考例１３

Ｎ－［４－（１－ｔ－ブトキシカルボニルピペリジン－４－イルオキシ）フェニル］－Ｎ－［３－（３－シアノフェニル）－２－（Ｅ）－プロペニル］スルファモイル酢酸エチル

３－（３－シアノフェニル）－２－（Ｅ）－プロペン－１－オール（０．８０ｇ）、Ｎ－［４－（１－ｔ－ブトキシカルボニルピペリジン－４－イルオキシ）フェニル］スルファモイル酢酸エチル（２．２１ｇ）及びトリフェニルホスフィン（１．７０ｇ）を、ジクロロメタン（４０ｍｌ）に溶解させ、氷冷下、アゾジカルボン酸ジエチル（１．０ｍｌ）を滴下した後、同温で２時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ジクロロメタン／酢酸エチル＝１０／１）にて精製することにより、表記化合物２．１５ｇ（収率７４％）を無色油状物質として得た。

^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.35 (3H, t, J=7.0), 1.47 (9H, s), 1.75 (2H, m), 1.90 (2H, m), 3.34 (2H, m), 3.68 (2H, m), 3.98 (2H, s), 4.30 (2H, q, J=7.0), 4.45 (1H, m), 4.47 (2H, d, J=6.0), 6.24 (1H, dt, J=15.5, 6.0), 6.40 (1H, d, J=15.5), 6.90 (2H, d, J=8.5), 7.39 (3H, m), 7.51 (2H, m), 7.55 (1H, s).

参考例１４

４－（１－ｔ－ブトキシカルボニルピペリジン－４－イルオキシ）－２－メチルニトロベンゼン

１－ｔ－ブトキシカルボニル－４－ヒドロキシピペリジン（６．０４ｇ）、３－メチル－４－ニトロフェノール（４．５９ｇ）及びトリフェニルホスフィン（１０．２０ｇ）を、ジクロロメタン（１００ｍｌ）に溶解させ、氷冷下、アゾジカルボン酸ジエチル（６．１ｍｌ）を滴下した後、室温で６時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝３／１）にて精製することにより、表記化合物６．０４ｇ（収率６０％）を淡黄色固体として得た。

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.48 (9H, s), 1.78 (2H, m), 1.94 (2H, m), 2.62 (3H, s), 3.38 (2H, m), 3.69 (2H, m), 4.58 (1H, m), 6.80 (2H, m), 8.08 (1H, d, J=9.5).

参考例１５

４－（１－ｔ－ブトキシカルボニルピペリジン－４－イルオキシ）－２－メチルアニリン

４－（１－ｔ－ブトキシカルボニルピペリジン－４－イルオキシ）－２－メチルニトロベンゼン（３．２３ｇ）をメタノール（３０ｍｌ）に溶解させ、パラジウム－炭素触媒（０．２１ｇ）を加えた後、水素雰囲気下、室温で４時間撹拌した。反応液をろ過した後、ろ液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝１／１）にて精製することにより、表記化合物３．０２ｇ（収率９９％）を淡赤色油状物質として得た。

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.47 (9H, s), 1.70 (2H, m), 1.87 (2H, m), 2.12 (3H, s), 3.27 (2H, m), 3.71 (2H, m), 4.26 (1H, m), 6.59-6.69 (3H, m).

参考例１６

Ｎ－［４－（１－ｔ－ブトキシカルボニルピペリジン－４－イルオキシ）－２－メチルフェニル］スルファモイル酢酸エチル

４－（１－ｔ－ブトキシカルボニルピペリジン－４－イルオキシ）－２－メチルアニリン（３．００ｇ）及びピリジン（１．６ｍｌ）をジクロロメタン（２０ｍｌ）に

溶解させ、氷冷下、クロロスルホニル酢酸エチル（１．６ｍｌ）を滴下した後、室温で１３時間攪拌した。反応液にメタノール（１ｍｌ）を加えた後、減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝３／２）にて精製することにより、表記化合物２．３５ｇ（収率５３％）を淡黄色固体として得た。

^{1}H NMR (500MHz, CDCl$_3$) δ ppm : 1.33 (3H, t, J=7.0), 1.47 (9H, s), 1.74 (2H, m), 1.90 (2H, m), 2.38 (3H, s), 3.34 (2H, m), 3.68 (2H, m), 4.01 (2H, s), 4.29 (2H, q, J=7.0), 4.43 (1H, m), 6.73 (1H, dd, J=8.5, 3.0), 6.80 (1H, d, J=3.0), 7.34 (1H, d, J=8.0).

参考例１７

N－［4－（1－t－ブトキシカルボニルピペリジン－4－イルオキシ）－2－メチルフェニル］－N－［3－（3－シアノフェニル）－2－（E）－プロペニル］スルファモイル酢酸エチル

３－（３－シアノフェニル）－２－（Ｅ）－プロペン－１－オール（０．４８ｇ）、Ｎ－［４－（１－ｔ－ブトキシカルボニルピペリジン－４－イルオキシ）－２－メチルフェニル］スルファモイル酢酸エチル（１．３７ｇ）及びトリフェニルホスフィン（０．９４ｇ）を、ジクロロメタン（２０ｍｌ）に溶解させ、氷冷下、アゾジカルボン酸ジエチル（０．５７ｍｌ）を滴下した後、同温で１時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ジクロロメタン／酢酸エチル＝１１／１）にて精製することにより、表記化合物１．８０ｇ（収率定量的）を淡黄色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (500MHz, CDCl$_3$) δ ppm : 1.36 (3H, t, J=7.0), 1.47 (9H, s), 1.74 (2H, m), 1.90 (2H, m), 2.35 (3H, s), 3.34 (2H, m), 3.68 (2H, m), 3.99 (1H, d, J=15.0), 4.12 (1H, d, J=15.0), 4.27 (1H, dd, J=15.0, 6.0), 4.31 (2H, m), 4.44 (1H, m), 4.50 (1H, dd, J=15.0, 6.0), 6.28 (1H, dt, J=16.5, 6.0), 6.32 (1H, d, J=16.5), 6.76 (1H, dd, J=9.0, 3.0), 6.79 (1H, d, J=3.0), 7.39 (1H, d, J=9.0), 7.41 (1H, d, J=7.5), 7.52 (3H, m).

参考例１８

４－（１－ｔ－ブトキシカルボニルピペリジン－４－イルオキシ）－３－メトキシニトロベンゼン

１－ｔ－ブトキシカルボニル－４－ヒドロキシピペリジン（３．０２ｇ）、２－メトキシ－４－ニトロフェノール（２．５４ｇ）及びトリフェニルホスフィン（１０．２０ｇ）を、ジクロロメタン（６０ｍｌ）に溶解させ、氷冷下、アゾジカルボン酸ジエチル（３．１ｍｌ）を滴下した後、室温で２０時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝５／２）にて精製することにより、表記化合物４．３６ｇ（収率８２％）を淡黄色油状物質として得た。

^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.47 (9H, s), 1.83 (2H, m), 1.96 (2H, m), 3.33 (2H, m), 3.77 (2H, m), 3.94 (3H, s), 4.61 (1H, m), 6.94 (1H, d, J=9.0), 7.76 (1H, d, J=2.0), 7.87 (1H, dd, J=9.0, 2.0).

参考例１９

４－（１－ｔ－ブトキシカルボニルピペリジン－４－イルオキシ）－３－メトキシアニリン

４－（１－ｔ－ブトキシカルボニルピペリジン－４－イルオキシ）－３－メトキシニトロベンゼン（４．３６ｇ）をメタノール（６０ｍｌ）に溶解させ、パラジウム－炭素触媒（０．２５ｇ）を加えた後、水素雰囲気下、室温で６５時間攪拌した。反応液をろ過した後、ろ液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝１／１）にて精製することにより、表記化合物２．０３ｇ（収率５１％）を淡赤色油状物質として得た。

^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.46 (9H, s), 1.71 (2H, m), 1.87 (2H, m), 3.18 (2H, m), 3.78 (2H, m), 3.80 (3H, s), 4.15 (1H, m), 6.19 (1H, dd, J=8.5, 3.0), 6.29 (1H, d, J=3.0), 6.76 (1H, d, J=8.5).

参考例２０

・Ｎ－［４－（１－ｔ－ブトキシカルボニルピペリジン－４－イルオキシ）－３－メトキシフェニル］スルファモイル酢酸エチル

４－（１－ｔ－ブトキシカルボニルピペリジン－４－イルオキシ）－３－メトキシアニリン（２．００ｇ）及びピリジン（１．０ｍｌ）をジクロロメタン（４０ｍｌ）に溶解させ、氷冷下、クロロスルホニル酢酸エチル（１．０ｍｌ）を滴下し、同温で２時間、続いて室温で５時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝２／１）にて精製することにより、表記化合物２．５６ｇ（収率８７％）を淡赤色油状物質として得た。

^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.32 (3H, t, J=7.0), 1.47 (9H, s), 1.76 (2H, m), 1.90 (2H, m), 3.25 (2H, m), 3.78 (2H, m), 3.85 (3H, s), 3.92 (2H, s), 4.29 (2H, q, J=7.0), 4.36 (1H, m), 6.82 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 6.88 (1H, d, J=9.0), 6.96 (1H, d, J=2.5).

参考例２１

Ｎ－［４－（１－ｔ－ブトキシカルボニルピペリジン－４－イルオキシ）－３－メトキシフェニル］－Ｎ－［３－（３－シアノフェニル）－２－（Ｅ）－プロペニル］スルファモイル酢酸エチル

３－（３－シアノフェニル）－２－（Ｅ）－プロペン－１－オール（３３８ｍｇ）、Ｎ－［４－（１－ｔ－ブトキシカルボニルピペリジン－４－イルオキシ）－３－メトキシフェニル］スルファモイル酢酸エチル（８２３ｍｇ）及びトリフェニルホスフィン（１０００ｍｇ）を、ジクロロメタン（２０ｍｌ）に溶解させ、氷冷下、アゾジカルボン酸ジエチル（０．４３ｍｌ）を滴下した後、同温で１時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ジクロロメタン／酢酸エチル＝１２／１）にて精製することにより、表記化合物９８５ｍｇ（収率７６％）を無色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.37 (3H, t, J=7.0), 1.48 (9H, s), 1.78 (2H, m), 1.93 (2H, m), 3.27 (2H, m), 3.80 (2H, m), 3.84 (3H, s), 4.02 (2H, s), 4.32 (2H, q, J=7.0), 4.43 (1H, m), 4.50 (2H, d, J=7.0), 6.27 (1H, dt, J=15.5, 7.0), 6.42 (1H, d, J=15.5), 6.92 (1H, d, J=8.0), 7.03 (1H, dd, J=8.0, 3.0), 7.05 (1H, d, J=3.0), 7.42 (1H, t, J=8.0), 7.53 (2H, m), 7.58 (1H, s).

参考例２２

4－（1－t－ブトキシカルボニルピペリジン－4－イルオキシ）－3－フルオロニトロベンゼン

１－ｔ－ブトキシカルボニル－４－ヒドロキシピペリジン（３．０２ｇ）、２－フルオロ－４－ニトロフェノール（２．３６ｇ）及びトリフェニルホスフィン（５．１１ｇ）を、ジクロロメタン（６０ｍｌ）に溶解させ、氷冷下、アゾジカルボン酸ジエチル（３．１ｍｌ）を滴下した後、室温で１４時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝５／２）にて精製することにより、表記化合物３．７１ｇ（収率７３％）を淡黄色固体として得た。

^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.48 (9H, s), 1.84 (2H, m), 1.97 (2H, m), 3.41 (2H, m), 3.71 (2H, m), 4.66 (1H, m), 7.05 (1H, m), 8.04 (2H, m).

参考例２３

4－（1－t－ブトキシカルボニルピペリジン－4－イルオキシ）－3－フルオロアニリン

４－（１－ｔ－ブトキシカルボニルピペリジン－４－イルオキシ）－３－フルオロニトロベンゼン（３．７１ｇ）をメタノール（５０ｍｌ）に溶解させ、パラジウム－炭素触媒（０．３０ｇ）を加えた後、水素雰囲気下、室温で4時間撹拌した。反応液をろ過した後、ろ液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝１／１）にて精製することにより、表記化合物３．２７ｇ（収率９７％）を淡赤色固体として得た。

^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.46 (9H, s), 1.72 (2H, m), 1.86 (2H, m), 3.23 (2H, m), 3.75 (2H, m), 4.17 (1H, m), 6.35 (1H, dd, J=8.5, 3.0), 6.44 (1H, dd, J=12.5, 3.0), 6.82 (1H, dd, J=9.0, 8.5).

参考例２４

N－［4－（1－t－ブトキシカルボニルピペリジン－4－イルオキシ）－3－フルオロフェニル］スルファモイル酢酸エチル

４－（１－ｔ－ブトキシカルボニルピペリジン－４－イルオキシ）－３－フルオロアニリン（１．４９ｇ）及びピリジン（０．７７ｍｌ）をジクロロメタン（３０ｍｌ）に溶解させ、氷冷下、クロロスルホニル酢酸エチル（０．７７ｍｌ）を滴下した後、室温で７時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝３／２）にて精製することにより、表記化合物１．５８ｇ（収率７１％）を淡赤色油状物質として得た。

^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.33 (3H, t, J=7.0), 1.47 (9H, s), 1.77 (2H, m), 1.90 (2H, m), 3.32 (2H, m), 3.72 (2H, m), 3.92 (2H, s), 4.29 (2H, q, J=7.0), 4.42 (1H, m), 6.97 (1H, dd, J=9.0, 8.5), 7.04 (1H, dd, J=9.0, 3.0), 7.17 (1H, dd, J=11.5, 3.0).

参考例２５

N－［4－（1－t－ブトキシカルボニルピペリジン－4－イルオキシ）－3－フルオロフェニル］－N－［3－（3－シアノフェニル）－2－（E）－プロペニル］スルファモイル酢酸エチル

３－（３－シアノフェニル）－２－（Ｅ）－プロペン－１－オール（０．４０ｇ）、Ｎ－［４－（１－ｔ－ブトキシカルボニルピペリジン－４－イルオキシ）－３－フルオロフェニル］スルファモイル酢酸エチル（１．１５ｇ）及びトリフェニルホスフィン（０．８５ｇ）を、ジクロロメタン（２０ｍｌ）に溶解させ、氷冷下、アゾジカルボン酸ジエチル（０．５１ｍｌ）を滴下した後、同温で３時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ジクロロメタン／酢酸エチル＝１０／１）にて精製することにより、表記化合物１．２１ｇ（収率８１％）を淡黄色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.35 (3H, t, J=7.0), 1.47 (9H, s), 1.77 (2H, m), 1.91 (2H, m), 3.34 (2H, m), 3.70 (2H, m), 3.98 (2H, s), 4.31 (2H, q, J=7.0), 4.46 (1H, m), 4.47 (2H, d, J=7.0), 6.22 (1H, dt, J=16.0, 7.0), 6.41 (1H, d, J=16.0), 6.98 (1H, dd, J=9.0, 8.5), 7.20 (1H, dd, J=8.5, 2.0), 7.27 (1H, m), 7.40 (1H, dd, J=8.0, 7.0), 7.52 (1H, d, J=7.0), 7.53 (1H, d, J=8.0), 7.56 (1H, s).

参考例２６

４－（１－ｔ－ブトキシカルボニルピペリジン－４－イルオキシ）－３－クロロニトロベンゼン

１－ｔ－ブトキシカルボニル－４－ヒドロキシピペリジン（３．３２ｇ）、２－クロロ－４－ニトロフェノール（２．３６ｇ）及びトリフェニルホスフィン（５．１１ｇ）を、ジクロロメタン（６０ｍｌ）に溶解させ、氷冷下、アゾジカルボン酸ジエチル（３．１ｍｌ）を滴下した後、室温で１８時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝５／２）にて精製することにより、表記化合物３．９０ｇ（収率７６％）を淡黄色固体として得た。

^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.48 (9H, s), 1.84-1.98 (4H, m) 3.54 (2H, m), 3.62 (2H, m), 4.73 (1H, m), 7.00 (1H, d, J=9.0), 8.14 (1H, dd, J=9.0, 3.0), 8.31 (1H, d, J=3.0).

参考例２７

４－（１－ｔ－ブトキシカルボニルピペリジン－４－イルオキシ）－３－クロロアニリン

４－（１－ｔ－ブトキシカルボニルピペリジン－４－イルオキシ）－３－クロロニトロベンゼン（２．４０ｇ）を酢酸（５０ｍｌ）に溶解させ、室温で亜鉛粉末（５．６０ｇ）を４回に分けて加え、２時間撹拌した。反応液をろ過した後、ろ液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝１／１）にて精製することにより、表記化合物１．９９ｇ（収率８７％）を橙

色油状物質として得た。

^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.47 (9H, s), 1.77 (2H, m), 1.87 (2H, m), 3.31 (2H, m), 3.72 (2H, m), 4.26 (1H, m), 6.52 (1H, dd, J=9.0, 3.0), 6.73 (1H, d, J=3.0), 6.80 (1H, d, J=9.0).

参考例２８

N－［4－（1－t－ブトキシカルボニルピペリジン－4－イルオキシ）－3－クロロフェニル］スルファモイル酢酸エチル

４－（１－ｔ－ブトキシカルボニルピペリジン－４－イルオキシ）－３－クロロアニリン（１．５０ｇ）及びピリジン（０．５６ｍｌ）をジクロロメタン（２０ｍｌ）に溶解させ、氷冷下、クロロスルホニル酢酸エチル（０．７４ｍｌ）を滴下した後、室温で５時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝３／２）にて精製することにより、表記化合物１．１９ｇ（収率５４％）を淡赤色油状物質として得た。

^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.34 (3H, t, J=7.0), 1.47 (9H, s), 1.79-1.92 (4H, m), 3.46 (2H, m), 3.64 (2H, m), 3.92 (2H, s), 4.30 (2H, q, J=7.0), 4.52 (1H, m), 6.94 (1H, d, J=9.0), 7.22 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.40 (1H, d, J=2.5).

参考例２９

N－［4－（1－t－ブトキシカルボニルピペリジン－4－イルオキシ）－3－クロロフェニル］－N－［3－（3－シアノフェニル）－2－（E）－プロペニル］スルファモイル酢酸エチル

３－（３－シアノフェニル）－２－（Ｅ）－プロペン－１－オール（０．４０ｇ）、Ｎ－［４－（１－ｔ－ブトキシカルボニルピペリジン－４－イルオキシ）－３－クロロフェニル］スルファモイル酢酸エチル（１．１９ｇ）及びトリフェニルホスフィン（０．７９ｇ）を、ジクロロメタン（２０ｍｌ）に溶解させ、氷冷下、アゾジカルボン酸ジエチル（０．５０ｍｌ）を滴下した後、同温で２．５時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ジクロ

ロメタン／酢酸エチル＝１０／１）にて精製することにより、表記化合物１．２０g（収率７８％）を淡赤色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.36 (3H, t, J=7.0), 1.47 (9H, s), 1.79-1.92 (4H, m), 3.47 (2H, m), 3.62 (2H, m), 3.99 (2H, s), 4.31 (2H, q, J=7.0), 4.47 (2H, d, J=6.5), 4.55 (1H, m), 6.23 (1H, dt, J=16.0, 6.5), 6.41 (1H, d, J=16.0), 6.94 (1H, d, J=9.0), 7.32 (1H, dd, J=9.0, 3.0), 7.41 (1H, t, J=7.5), 7.50-7.58 (4H, m).

参考例３０

4－（1－t－ブトキシカルボニルピペリジン－4－イルオキシ）－3－トリフルオロメチルニトロベンゼン

１－t－ブトキシカルボニル－４－ヒドロキシピペリジン（１．４５g）、ジャーナル・オブ・オーガニック・ケミストリー．，第６３巻，第４１９９頁（１９９８年）[J. Org. Chem., 63, 4199 (1998)]に記載の方法に従い３－トリフルオロメチルニトロベンゼンより合成された２－トリフルオロメチル－４－ニトロフェノール（１．３８g）及びトリフェニルホスフィン（２．２７g）を、ジクロロメタン（６５ml）に溶解させ、氷冷下、アゾジカルボン酸ジエチル（１．４ml）を滴下した後、室温で２４時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ジクロロメタン）にて精製することにより、表記化合物２．２８g（収率８８％）を淡黄色油状物質として得た。

^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.49 (9H, s), 1.88-1.99 (4H, m), 3.51 (2H, m), 3.64 (2H, m), 4.83 (1H, m), 7.09 (1H, d, J=9.0), 8.41 (1H, dd, J=9.0, 3.0), 8.53 (1H, d, J=3.0).

参考例３１

4－（1－t－ブトキシカルボニルピペリジン－4－イルオキシ）－3－トリフルオロメチルアニリン

４－（１－t－ブトキシカルボニルピペリジン－４－イルオキシ）－３－トリフル

オロメチルニトロベンゼン（２．２８ｇ）を、メタノール（５０ｍｌ）に溶解させ、パラジウム－炭素触媒（０．２０ｇ）を加えた後、水素雰囲気下、室温で５時間撹拌した。反応液をろ過した後、ろ液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝３／２）にて精製することにより、表記化合物１．６９ｇ（収率８０％）を淡赤色油状物質として得た。

^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.47 (9H, s), 1.76-1.88 (4H, m), 3.43 (2H, m), 3.59 (2H, m), 4.46 (1H, m), 6.78 (1H, dd, J=9.0, 3.0), 6.83 (1H, d, J=9.0), 6.91 (1H, d, J=3.0).

参考例３２

Ｎ－［４－（１－ｔ－ブトキシカルボニルピペリジン－４－イルオキシ）－３－トリフルオロメチルフェニル］スルファモイル酢酸エチル

４－（１－ｔ－ブトキシカルボニルピペリジン－４－イルオキシ）－３－トリフルオロメチルアニリン（１．６９ｇ）及びピリジン（０．４９ｍｌ）をジクロロメタン（２０ｍｌ）に溶解させ、氷冷下、クロロスルホニル酢酸エチル（０．７６ｍｌ）を滴下した後、室温で３時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝３／２）にて精製することにより、表記化合物１．７４ｇ（収率７３％）を淡赤色油状物質として得た。

^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.34 (3H, t, J=7.0), 1.48 (9H, s), 1.83-1.94 (4H, m), 3.48-3.60 (4H, m), 3.91 (2H, s), 4.31 (2H, q, J=7.0), 4.65 (1H, m), 6.99 (1H, d, J=9.0), 7.52 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.56 (1H, d, J=2.5).

参考例３３

Ｎ－［４－（１－ｔ－ブトキシカルボニルピペリジン－４－イルオキシ）－３－トリフルオロメチルフェニル］－Ｎ－［３－（３－シアノフェニル）－２－（Ｅ）－プロペニル］スルファモイル酢酸エチル

３－（３－シアノフェニル）－２－（Ｅ）－プロペン－１－オール（０．５７ｇ）、Ｎ－［４－（１－ｔ－ブトキシカルボニルピペリジン－４－イルオキシ）－３－トリ

フルオロメチルフェニル］スルファモイル酢酸エチル（１．７４ｇ）及びトリフェニルホスフィン（１．０７ｇ）を、ジクロロメタン（２７ｍｌ）に溶解させ、氷冷下、アゾジカルボン酸ジエチル（０．６５ｍｌ）を滴下した後、同温で３時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ジクロロメタン／酢酸エチル＝１２／１）にて精製することにより、表記化合物２．０６ｇ（収率９３％）を無色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (500MHz, CDCl$_3$) δ ppm : 1.35 (3H, t, J=7.0), 1.47 (9H, s), 1.82-1.92 (4H, m), 3.46-3.62 (4H, m), 3.98 (2H, s), 4.31 (2H, q, J=7.0), 4.48 (2H, d, J=6.5), 4.66 (1H, m), 6.22 (1H, dt, J=16.0, 6.5), 6.41 (1H, d, J=16.0), 6.98 (1H, d, J=7.5), 7.41 (1H, dd, J=8.0, 7.5), 7.52 (2H, m), 7.57 (1H, s), 7.58 (1H, dd, J=9.0, 2.0), 7.72 (1H, d, J=2.0).

参考例３４

4－（１－ｔ－ブトキシカルボニルピペリジン－４－イルオキシ）－３－メチルニトロベンゼン

１－ｔ－ブトキシカルボニル－４－ヒドロキシピペリジン（３．６２ｇ）、２－メチル－４－ニトロフェノール（２．５５ｇ）及びトリフェニルホスフィン（５．２５ｇ）を、ジクロロメタン（１００ｍｌ）に溶解させ、氷冷下、アゾジカルボン酸ジエチル（３．２ｍｌ）を滴下した後、室温で１８時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ジクロロメタン）にて精製することにより、表記化合物４．０７ｇを淡黄色油状物質の不純物混入物として得た。

^{1}H NMR (500MHz, CDCl$_3$) δ ppm : 1.48 (9H, s), 1.84 (2H, m), 1.95 (2H, m), 2.29 (3H, s), 3.49 (2H, m), 3.62 (2H, m), 4.66 (1H, m), 6.86 (1H, d, J=8.5), 8.07 (2H, m).

参考例３５

４－（１－ｔ－ブトキシカルボニルピペリジン－４－イルオキシ）－３－メチルア

ニリン

4－（1－t－ブトキシカルボニルピペリジン－4－イルオキシ）－3－メチルニトロベンゼン（4．07g）を、メタノール（40ml）に溶解させ、パラジウム－炭素触媒（0．41g）を加えた後、水素雰囲気下、室温で4時間攪拌した。反応液をろ過した後、ろ液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝3／2）にて精製することにより、表記化合物2．73g（収率参考例41より2工程で53％）を淡赤色油状物質として得た。

^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.47 (9H, s), 1.74 (2H, m), 1.87 (2H, m), 2.17 (3H, s), 3.30 (2H, m), 3.68 (2H, m), 4.25 (1H, m), 6.47 (1H, dd, J=8.5, 2.5), 6.53 (1H, d, J=2.5), 6.68 (1H, d, J=8.5).

参考例36

N－［4－（1－t－ブトキシカルボニルピペリジン－4－イルオキシ）－3－メチルフェニル］スルファモイル酢酸エチル

4－（1－t－ブトキシカルボニルピペリジン－4－イルオキシ）－3－メチルアニリン（1．63g）及びピリジン（0．81ml）をジクロロメタン（30ml）に溶解させ、氷冷下、クロロスルホニル酢酸エチル（0．86ml）を滴下した後、室温で5時間攪拌した。反応液にメタノール（0．5ml）を加えた後、減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝3／2）にて精製することにより、表記化合物1．84g（収率76％）を淡褐色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.34 (3H, t, J=7.0), 1.47 (9H, s), 1.78 (2H, m), 1.89 (2H, m), 2.22 (3H, s), 3.43 (2H, m), 3.62 (2H, m), 3.90 (2H, s), 4.29 (2H, q, J=7.0), 4.48 (1H, m), 6.79 (1H, d, J=8.0), 7.12 (2H, m).

参考例37

N－［4－（1－t－ブトキシカルボニルピペリジン－4－イルオキシ）－3－メチルフェニル］－N－［3－（3－シアノフェニル）－2－（E）－プロペニル］ス

ルファモイル酢酸エチル

３－（３－シアノフェニル）－２－（Ｅ）－プロペン－１－オール（０．６４ｇ）、Ｎ－［４－（１－ｔ－ブトキシカルボニルピペリジン－４－イルオキシ）－３－メチルフェニル］スルファモイル酢酸エチル（１．８４ｇ）及びトリフェニルホスフィン（１．２６ｇ）を、ジクロロメタン（４０ｍｌ）に溶解させ、氷冷下、アゾジカルボン酸ジエチル（０．７６ｍｌ）を滴下した後、同温で１時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ジクロロメタン／酢酸エチル＝１２／１）にて精製することにより、表記化合物１．９０ｇ（収率７９％）を無色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (500MHz, CDCl$_3$) δ ppm : 1.36 (3H, t, J=7.0), 1.47 (9H, s), 1.78 (2H, m), 1.89 (2H, m), 2.21 (3H, s), 3.44 (2H, m), 3.60 (2H, m), 3.99 (2H, s), 4.31 (2H, q, J=7.0), 4.46 (2H, d, J=6.5), 4.50 (1H, m), 6.24 (1H, dt, J=16.0, 6.5), 6.41 (1H, d, J=16.0), 6.80 (1H, d, J=8.0), 7.24 (2H, m), 7.40 (1H, t, J=8.0), 7.50 (1H, d, J=7.5), 7.52 (1H, d, J=8.0), 7.56 (1H, s).

参考例３８

３－ブロモ－５－シアノトルエン

３，５－ジブロモトルエン（１０．００ｇ）を１－メチル－２－ピロリドン（７０ｍｌ）に溶解させ、シアン化銅（Ｉ）（５．２０ｇ）を加えた後、２００℃で１．５時間攪拌した。反応液を室温まで冷却させた後、水を加えて酢酸エチルで抽出し、抽出液を１Ｍ塩酸、水、飽和食塩水で順次洗浄した後、有機層を無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥させた。減圧下溶媒を留去し、残渣をヘキサン及び酢酸エチルの混合溶媒（９／１）に懸濁させた後、ろ過した。ろ液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝９／１）にて精製することにより、表記化合物１．７０ｇ（収率２１％）を得た。

^{1}H NMR (270MHz, CDCl$_3$) δ ppm : 2.39 (3H, s), 7.40 (1H, s), 7.57 (1H, s), 7.60 (1H, s).

参考例３９

３－（３－シアノ－５－メチルフェニル）－２－（Ｅ）－プロペン－１－オール

１－ｔ－ブチルジメチルシロキシ－２－プロピン（１．７０ｇ）にカテコールボラン（１．０７ｍｌ）を加え、６０℃で３時間撹拌した。反応液を室温まで冷却させた後、トルエン（２０ｍｌ）で希釈し、３－ブロモ－５－シアノトルエン（１．４０ｇ）、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム錯体（０．４２ｇ）、及びナトリウムエトキシド２０％エタノール溶液（３．４０ｍｌ）を加えた後、１００℃で３時間撹拌した。反応液に水を加えた後、エーテルで抽出し、抽出液を１Ｍ水酸化ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄した後、有機層を無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥させた。減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝１９／１）にて精製することにより、シリルエーテル体１．５０ｇを得た。

次ぎに、得られたシリルエーテル体をテトラヒドロフラン（３０ｍｌ）に溶解させ、氷冷下、１Ｍフッ化テトラブチルアンモニウム／テトラヒドロフラン溶液（７ｍｌ）を加えた後、同温で１時間撹拌した。反応液に水を加えた後、酢酸エチルで抽出し、抽出液を水、飽和食塩水で洗浄した後、有機層を無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥させた。減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝３／２）にて精製することにより、表記化合物０．５４ｇ（収率２工程４３％）を黄色油状物質として得た。

^{1}H NMR (270MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 2.38 (3H, s), 4.35 (2H, d, J=5.0), 6.40 (1H, dt, J=16.0, 5.0), 6.58 (1H, d, J=16.0), 7.33 (1H, s), 7.40 (1H, s), 7.46 (1H, s).

参考例４０

Ｎ－［４－（１－ｔ－ブトキシカルボニルピペリジン－４－イルオキシ）フェニル］－Ｎ－［３－（３－シアノ－５－メチルフェニル）－２－（Ｅ）－プロペニル］スルファモイル酢酸エチル

３－（３－シアノ－５－メチルフェニル）－２－（Ｅ）－プロペン－１－オール（０．５４ｇ）、Ｎ－［４－（１－ｔ－ブトキシカルボニルピペリジン－４－イルオキシ）

フェニル]スルファモイル酢酸エチル（１．５０ｇ）及びトリフェニルホスフィン（１．１０ｇ）を、ジクロロメタン（３０ｍｌ）に溶解させ、氷冷下、アゾジカルボン酸ジエチル（０．６６ｍｌ）を滴下した後、室温で４．５時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ジクロロメタン／酢酸エチル＝１９／１）にて精製することにより、表記化合物１．７０ｇ（収率９１％）を無定形固体として得た。

^{1}H NMR (270MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.35 (3H, t, J=7.0), 1.47 (9H, s), 1.65-1.80 (2H, m), 1.85-2.00 (2H, m), 2.36 (3H, s), 3.25-3.40 (2H, m), 3.60-3.75 (2H, m), 3.98 (2H, s), 4.30 (2H, q, J=7.0), 4.40-4.50 (3H, m), 6.21 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.36 (1H, d, J=16.0), 6.90 (2H, m), 7.30-7.45 (5H, m).

参考例４１

３－（３－シアノ－４－フルオロフェニル）－２－（Ｅ）－プロペン－１－オール

１－ｔ－ブチルジメチルシロキシ－２－プロピン（１．７０ｇ）にカテコールボラン（１．０７ｍｌ）を加え、６０℃で４時間撹拌した。反応液を室温まで冷却させた後、トルエン（２０ｍｌ）で希釈し、５－ブロモ－２－フルオロベンゾニトリル（１．４３ｇ）、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム錯体（０．４２ｇ）及びナトリウムエトキシド２０％エタノール溶液（３．４ｍｌ）を加えた後、１００℃で４時間撹拌した。反応液に水を加えた後、エーテルで抽出し、抽出液を１Ｍ水酸化ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄した後、有機層を無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥させた。減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝１９／１）にて精製することにより、シリルエーテル体１．３３ｇを得た。

次いで、得られたシリルエーテル体をテトラヒドロフラン（２０ｍｌ）に溶解させ、氷冷下、１Ｍフッ化テトラブチルアンモニウム／テトラヒドロフラン溶液（６ｍｌ）を加えた後、同温で１時間撹拌した。反応液に水を加えた後、酢酸エチルで抽出し、抽出液を水、飽和食塩水で洗浄した後、有機層を無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥させた。減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶

媒：ヘキサン／酢酸エチル＝３／２－１／１）にて精製することにより、表記化合物０．４８ｇ（収率２工程３７％）を黄色油状物質として得た。

^{1}H NMR (270MHz, CDCl$_3$) δ ppm : 4.30-4.40 (2H, m), 6.35 (1H, dt, J=16.0, 5.0), 6.59 (1H, d, J=16.0), 7.18 (1H, m), 7.55-7.65 (2H, m).

参考例４２

Ｎ－［４－（１－ｔ－ブトキシカルボニルピペリジン－４－イルオキシ）フェニル］－Ｎ－［３－（３－シアノ－４－フルオロフェニル）－２－（Ｅ）－プロペニル］スルファモイル酢酸エチル

３－（３－シアノ－４－フルオロフェニル）－２－（Ｅ）－プロペン－１－オール（０．４８ｇ）、Ｎ－［４－（１－ｔ－ブトキシカルボニルピペリジン－４－イルオキシ）フェニル］スルファモイル酢酸エチル（１．３０ｇ）及びトリフェニルホスフィン（１．００ｇ）を、ジクロロメタン（３０ｍｌ）に溶解させ、氷冷下、アゾジカルボン酸ジエチル（０．６０ｍｌ）を滴下した後、室温で１時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ジクロロメタン／酢酸エチル＝１９／１）にて精製することにより、表記化合物１．５３ｇ（収率９３％）を無定形固体として得た。

^{1}H NMR (500MHz, CDCl$_3$) δ ppm : 1.35 (3H, t, J=7.0), 1.47 (9H, s), 1.70-1.80 (2H, m), 1.85-1.95 (2H, m), 3.30-3.40 (2H, m), 3.65-3.75 (2H, m), 3.97 (2H, s), 4.30 (2H, q, J=7.0), 4.40-4.50 (3H, m), 6.16 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.37 (1H, d, J=16.0), 6.91 (2H, d, J=9.0), 7.14 (1H, m), 7.38 (2H, d, J=9.0), 7.45-7.55 (2H, m).

参考例４３

３－［３－［Ｎ－［４－（１－ｔ－ブトキシカルボニルピペリジン－４－イルオキシ）フェニル］アミノ］－１－（Ｅ）－プロペニル］ベンゾニトリル

３－シアノ桂皮アルデヒド（６．０ｇ）、４－（１－ｔ－ブトキシカルボニルピペリジン－４－イルオキシ）アニリン（１１．３ｇ）及び粉末モレキュラーシーブス５

A（１５．０ｇ）を、トルエン（３０ｍｌ）に懸濁させ、２時間加熱還流させた。反応液をセライトを用いてろ過した後、ろ液を減圧下濃縮し、残渣をジクロロメタン及びエーテルを用いて再結晶化させることにより、イミン体（１２．９ｇ）を得た。

次いで、得られたイミン体を、エタノール（２００ｍｌ）に懸濁させ、触媒量の塩化セリウムを加えた後、氷冷下、水素化ホウ素ナトリウム（１．１ｇ）を加え、同温で攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣に水を加えた後、酢酸エチルで抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄した後、有機層を無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥させた。減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝３／２）にて精製した後、得られた黄色固体をジイソプロピルエーテルで洗浄することにより、表記化合物１０．０ｇ（収率６０％）を淡黄色結晶として得た。

^{1}H NMR (270MHz, CDCl$_3$) δ ppm : 1.46 (9H, s), 1.60 - 1.80 (2H, m), 1.80 - 1.95 (2H, m), 3.20 - 3.35 (2H, m), 3.65 - 3.80 (2H, m), 3.93 (2H, dd, J=5.5, 1.0), 4.28 (1H, m), 6.39 (1H, dt, J=16.0, 5.5), 6.61 (1H, d, J=16.0), 6.61 (2H, d, J=9.0), 6.81 (2H, d, J=9.0), 7.41 (1H, t, J=7.5), 7.51 (1H, d, J=7.5), 7.57 (1H, d, J=7.5), 7.63 (1H, s).

参考例４４

３－［３－［Ｎ－［４－（１－ｔ－ブトキシカルボニルピペリジン－４－イルオキシ）フェニル］－Ｎ－メチルアミノ］－１－（Ｅ）－プロペニル］ベンゾニトリル

３－［３－［Ｎ－［４－（１－ｔ－ブトキシカルボニルピペリジン－４－イルオキシ）フェニル］アミノ］－１－（Ｅ）－プロペニル］ベンゾニトリル（１０００ｍｇ）及びパラホルムアルデヒド（１３８ｍｇ）を、ジクロロメタン（２０ｍｌ）に懸濁させ、氷冷下、酢酸（０．２６ｍｌ）及びシアン化３水素化ホウ素ナトリウム（１４４ｍｇ）を加えた後、室温で終夜攪拌した。反応液にメタノール（２０ｍｌ）を加えた後、３０℃で５時間攪拌し、水を加えた後、酢酸エチルで抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄した後、有機層を無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥させた。ろ過した後減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサ

ン／酢酸エチル＝３／２）にて精製することにより、表記化合物７６１ｍｇ（収率７４％）を黄色油状物質として得た。

^{1}H NMR (270MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.47 (9H, s), 1.72 (2H, m), 1.87 (2H, m), 2.92 (3H, s), 3.28 (2H, m), 3.71 (2H, m), 4.02 (2H, d, J=5.0), 4.29 (1H, m), 6.32 (1H, dt, J=16.0, 5.0), 6.51 (1H, d, J=16.0), 6.72 (2H, d, J=9.0), 6.86 (2H, d, J=9.0), 7.39 (1H, t, J=7.5), 7.49 (1H, d, J=7.5), 7.56 (1H, d, J=7.5), 7.62 (1H, s).

参考例４５

３－［３－［Ｎ－［４－（１－ｔ－ブトキシカルボニルピペリジン－４－イルオキシ）フェニル］－Ｎ－エチルアミノ］－１－（Ｅ）－プロペニル］ベンゾニトリル

３－［３－［Ｎ－［４－（１－ｔ－ブトキシカルボニルピペリジン－４－イルオキシ）フェニル］アミノ］－１－（Ｅ）－プロペニル］ベンゾニトリル（１０００ｍｇ）及びアセトアルデヒド（０．５２ｍｌ）を、ジクロロメタン（１０ｍｌ）及びメタノール（２０ｍｌ）の混合溶媒に溶解させ、氷冷下、酢酸（０．２６ｍｌ）及びシアン化３水素化ホウ素ナトリウム（１４４ｍｇ）を加え、同温で２時間攪拌した後、室温で終夜攪拌した。反応液に水を加えた後、酢酸エチルで抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄した後、有機層を無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥させた。ろ過した後減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝４／１－２／１）にて精製することにより、表記化合物６６１ｍｇ（収率６２％）を黄色油状物質として得た。

^{1}H NMR (270MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.16 (3H, t, J=7.0), 1.46 (9H, s), 1.72 (2H, m), 1.87 (2H, m), 3.25 (2H, m), 3.36 (2H, q, J=7.0), 3.71 (2H, m), 4.01 (2H, d, J=5.0), 4.26 (1H, m), 6.31 (1H, dt, J=16.0, 5.0), 6.50 (1H, d, J=16.0), 6.69 (2H, d, J=9.0), 6.84 (2H, d, J=9.0), 7.39 (1H, t, J=7.5), 7.49 (1H, d, J=7.5), 7.55 (1H, d, J=7.5), 7.61 (1H, s).

参考例４６

３－［３－［Ｎ－［４－（１－ｔ－ブトキシカルボニルピペリジン－４－イルオキシ）フェニル］－Ｎ－イソプロピルアミノ］－１－（Ｅ）－プロペニル］ベンゾニトリル

３－［３－［Ｎ－［４－（１－ｔ－ブトキシカルボニルピペリジン－４－イルオキシ）フェニル］アミノ］－１－（Ｅ）－プロペニル］ベンゾニトリル（１５００ｍｇ）をアセトン（２０ｍｌ）に溶解させ、氷冷下、酢酸（０．２０ｍｌ）及びシアン化３水素化ホウ素ナトリウム（２１４ｍｇ）を加え、室温で終夜攪拌した後、８時間加熱還流させた。反応液に水を加えた後、酢酸エチルで抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄した後、有機層を無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥させた。ろ過した後減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒ヘキサン－酢酸エチル＝４：１）にて精製することにより、表記化合物５８３ｍｇ（収率３５％）を淡黄色油状物質として得た。

^{1}H NMR (270MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.18 (6H, d, J=6.5), 1.46 (9H, s), 1.60 - 1.80 (2H, m), 1.80 - 1.95 (2H, m), 3.26 (2H, m), 3.71 (2H, m), 3.91 (2H, d, J=4.5), 4.00 (1H, m), 4.26 (1H, m), 6.33 (1H, dt, J=16.0, 4.5), 6.53 (1H, d, J=16.0), 6.73 (2H, d, J=9.0), 6.82 (2H, d, J=9.0), 7.38 (1H, t, J=7.5), 7.47 (1H, d, J=7.5), 7.53 (1H, d, J=7.5), 7.60 (1H, s).

参考例４７

３－［３－［Ｎ－ベンジル－Ｎ－［４－（１－ｔ－ブトキシカルボニルピペリジン－４－イルオキシ）フェニル］アミノ］－１－（Ｅ）－プロペニル］ベンゾニトリル

３－［３－［Ｎ－［４－（１－ｔ－ブトキシカルボニルピペリジン－４－イルオキシ）フェニル］アミノ］－１－（Ｅ）－プロペニル］ベンゾニトリル（１０００ｍｇ）及びベンズアルデヒド（０．５２ｍｌ）を、ジクロロメタン（１０ｍｌ）及びメタノール（２０ｍｌ）の混合溶媒に溶解させ、氷冷下、酢酸（０．２６ｍｌ）及びシアン化３水素化ホウ素ナトリウム（１４４ｍｇ）を加えた後、１０時間加熱還流させた。反応液に水を加えた後、酢酸エチルで抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄した後、有機層を無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥させた。ろ過した後減圧下溶媒を留去し、

残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝４／１－２／１）にて精製することにより、表記化合物９２４ｍｇ（収率７６％）を黄色油状物質として得た。

^{1}H NMR (270MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.46 (9H, s), 1.70 (2H, m), 1.87 (2H, m), 3.26 (2H, m), 3.69 (2H, m), 4.11 (2H, d, J=5.0), 4.26 (1H, m), 4.52 (2H, s), 6.32 (1H, dt, J=16.0, 5.0), 6.48 (1H, d, J=16.0), 6.71 (2H, d, J=9.0), 6.81 (2H, d, J=9.0), 7.20 - 7.60 (9H, m).

参考例４８

N－［４－（１－ｔ－ブトキシカルボニルピペリジン－４－イルオキシ）フェニル］－N－［３－（３－シアノフェニル）－２－（E）－プロペニル］アセトアミド

３－［３－［N－［４－（１－ｔ－ブトキシカルボニルピペリジン－４－イルオキシ）フェニル］アミノ］－１－（E）－プロペニル］ベンゾニトリル（５０３ｍｇ）及びピリジン（０．１４ｍｌ）をジクロロメタン（１０ｍｌ）に溶解させ、氷冷下、無水酢酸（０．１３ｍｌ）を加え、室温で１時間攪拌した。反応液に水を加えた後、酢酸エチルで抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄した後、有機層を無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥させた。ろ過した後減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝１／１－酢酸エチル）で精製した後、得られた黄色結晶をジイソプロピルエーテルで洗浄することにより、表記化合物４０３ｍｇ（収率５０％）を淡黄色結晶として得た。

^{1}H NMR (270MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.47 (9H, s), 1.88 (3H, s), 1.70 - 1.95 (4H, m), 3.33 (2H, m), 3.70 (2H, m), 4.41 (2H, d, J=5.5), 4.47 (1H, m), 6.32 (1H, dt, J=16.0, 5.5), 6.38 (1H, d, J=16.0), 6.91 (2H, d, J=9.0), 7.07 (2H, d, J=9.0), 7.40 (1H, t, J=8.0), 7.51 (1H, d, J=8.0), 7.55 (1H, d, J=8.0), 7.58 (1H, s).

参考例４９

N－［４－（１－ｔ－ブトキシカルボニルピペリジン－４－イルオキシ）フェニル］－N－［３－（３－シアノフェニル）－２－（E）－プロペニル］－２－ヒドロキシ

アセトアミド

３－［３－［Ｎ－［４－（１－ｔ－ブトキシカルボニルピペリジン－４－イルオキシ）フェニル］アミノ］－１－（Ｅ）－プロペニル］ベンゾニトリル（１０００ｍｇ）及びピリジン（０．２８ｍｌ）をジクロロメタン（２０ｍｌ）に溶解させ、氷冷下、アセトキシアセチルクロリド（０．２７ｍｌ）を加え、同温で１時間攪拌した。反応液に水を加えた後、酢酸エチルで抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄した後、有機層を無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥させた。ろ過した後減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝２／３）にて精製することにより、中間体化合物１２３２ｍｇを無色無定形固体として得た。

次いで、得られた中間体化合物をメタノール（２０ｍｌ）に溶解させ、炭酸カリウム（６４０ｍｇ）を加え、室温で１時間攪拌した。反応液に水を加えた後、酢酸エチルで抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄した後、有機層を無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥させた。ろ過した後減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝１／２）にて精製することにより、表記化合物９７７ｍｇ（収率８６％）を無色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (270MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.47 (9H, s), 1.76 (2H, m), 1.93 (2H, m), 3.28 - 3.40 (2H, m), 3.60 - 3.80 (2H, m), 3.81 (2H, d, J=4.5), 4.46 (2H, d, J=6.5), 4.47 (1H, m), 6.30 (1H, dt, J=16.0, 6.5), 6.44 (1H, d, J=16.0), 6.93 (2H, d, J=9.0), 7.07 (2H, d, J=9.0), 7.42 (1H, t, J=7.5), 7.53 (1H, d, J=7.5), 7.56 (1H, d, J=7.5), 7.59 (1H, s).

参考例５０

２－［Ｎ－［４－（１－ｔ－ブトキシカルボニルピペリジン－４－イルオキシ）フェニル］－Ｎ－［３－（３－シアノフェニル）－２－（Ｅ）－プロペニル］アミノ］酢酸エチル

３－［３－［Ｎ－［４－（１－ｔ－ブトキシカルボニルピペリジン－４－イルオキシ）フェニル］アミノ］－１－（Ｅ）－プロペニル］ベンゾニトリル（１．００ｇ）を、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（２０ｍｌ）に溶解させ、炭酸カリウム（０．９

６ｇ）及びブロモ酢酸エチル（０．６２ｍｌ）を加え、７０℃で９時間攪拌した。反応液に水を加えた後、酢酸エチルで抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄した後、有機層を無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥させた。ろ過した後減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝２／１）にて精製することにより、表記化合物１．３１ｇ（収率定量的）を黄色油状物質として得た。

^{1}H NMR (270MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.26 (3H, t, J=7.0), 1.46 (9H, s), 1.71 (2H, m), 1.88 (2H, m), 3.27 (2H, m), 3.71 (2H, m), 4.03 (2H, m), 4.15 - 4.35 (5H, m), 6.36 (1H, dt, J=16.0, 5.0), 6.57 (1H, d, J=16.0), 6.65 (2H, d, J=9.0), 6.83 (2H, d, J=9.0), 7.40 (1H, t, J=7.5), 7.50 (1H, d, J=7.5), 7.57 (1H, d, J=7.5), 7.63 (1H, s).

参考例５１

２－［Ｎ－［４－（１－ｔ－ブトキシカルボニルピペリジン－４－イルオキシ）フェニル］－Ｎ－［３－（３－シアノフェニル）－２－（Ｅ）－プロペニル］アミノ］プロピオン酸エチル

３－［３－［Ｎ－［４－（１－ｔ－ブトキシカルボニルピペリジン－４－イルオキシ）フェニル］アミノ］－１－（Ｅ）－プロペニル］ベンゾニトリル（１２００ｍｇ）を、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（２０ｍｌ）に溶解させ、炭酸カリウム（１７１０ｍｇ）及び２－ブロモプロピオン酸エチル（１．５ｍｌ）を加えた後、１００℃で１２時間攪拌した。反応液に水を加えた後、酢酸エチルで抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄した後、有機層を無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥させた。ろ過した後減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝２／１）にて精製することにより、表記化合物８８２ｍｇ（収率６０％）を黄色油状物質として得た。

^{1}H NMR (270MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.24 (3H, t, J=7.0), 1.46 (9H, s), 1.50 (3H, d, J=7.0), 1.71 (2H, m), 1.87 (2H, m), 3.27 (2H, m), 3.70 (2H, m), 4.17 (2H, q, J=7.0), 4.01 - 4.32 (3H, m), 4.38 (1H, q, J=7.0), 6.36 (1H, dt, J=16.0, 4.5), 6.57

(1H, d, J=16.0), 6.73 (2H, d, J=9.0), 6.82 (2H, d, J=9.0), 7.39 (1H, t, J=8.0), 7.49 (1H, d, J=8.0), 7.55 (1H, d, J=8.0), 7.61 (1H, s).

参考例５２

N－（４－メトキシメトキシフェニル）スルファモイル酢酸エチル

４－メトキシメトキシアニリン（２０．９g）及びピリジン（３３ml）をジクロロメタン（４００ml）に溶解させ、氷冷下、クロロスルホニル酢酸エチル（１８．０ml）を滴下し、室温で終夜攪拌した。反応液に水を加えた後、酢酸エチルで抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄した後、有機層を無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥させた。ろ過した後減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝３／２）にて精製することにより、表記化合物２８．０g（収率６７％）を褐色油状物質として得た。

^{1}H NMR (270MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.33 (3H, t, J=7.0), 3.48 (3H, s), 3.90 (2H, s), 4.29 (2H, q, J=7.0), 5.16 (2H, s), 7.03 (2H, d, J=9.0), 7.28 (2H, d, J=9.0).

参考例５３

N－［３－（３－シアノフェニル）－２－（E）－プロペニル］－N－（４－メトキシメトキシフェニル）スルファモイル酢酸エチル

３－（３－シアノフェニル）－２－（E）－プロペン－１－オール（０．５２５g）、N－（４－メトキシメトキシフェニル）スルファモイル酢酸エチル（１．００g）及びトリフェニルホスフィン（１．１２g）を、ジクロロメタン（３０ml）に溶解させ、アゾジカルボン酸ジエチル（０．６６ml）を滴下した後、室温で３．５時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝３／２）にて精製することにより、表記化合物１．３８g（収率９４％）を黄色油状物質として得た。

^{1}H NMR (270MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.37 (3H, t, J=7.0), 3.48 (3H, s), 3.99 (2H, s), 4.32 (2H, q, J=7.0), 4.49 (2H, d, J=6.0), 5.18 (2H, s), 6.25 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.42 (1H, d, J=16.0), 7.06 (2H, d, J=9.0), 7.40 (1H, t, J=7.0), 7.41 (2H, d, J=9.0), 7.52 (1H, d, J=7.0), 7.54 (1H, d, J=7.0), 7.56 (1H, s).

参考例５４

N－［３－（３－シアノフェニル）－２－（E）－プロペニル］－N－（４－ヒドロキシフェニル）スルファモイル酢酸エチル

N－［３－（３－シアノフェニル）－２－（E）－プロペニル］－N－（４－メトキシメトキシフェニル）スルファモイル酢酸エチル（１０．７ｇ）を、酢酸エチル（１２０ｍｌ）に溶解させ、氷冷下、４M塩化水素酢酸エチル溶液（８０ｍｌ）を加えた後、室温で４時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣に水を加えた後、酢酸エチルで抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄した後、有機層を無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥させた。減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝１／１）にて精製することにより、表記化合物９．１ｇ（収率９５％）を黄色油状物質として得た。

^{1}H NMR (270MHz, CDCl$_3$) δ ppm : 1.35 (3H, t, J=7.0), 3.98 (2H, s), 4.30 (2H, q, J=7.0), 4.46 (2H, d, J=6.0), 6.23 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.39 (1H, d, J=16.0), 6.84 (2H, d, J=9.0), 7.34 (2H, d, J=9.0), 7.39 (1H, t, J=7.5), 7.50 (2H, m), 7.54 (1H, s).

参考例５５

N－［４－（１－ｔ－ブトキシカルボニルピロリジン－３－イルオキシ）フェニル］－N－［３－（３－シアノフェニル）－２－（E）－プロペニル］スルファモイル酢酸エチル

N－［３－（３－シアノフェニル）－２－（E）－プロペニル］－N－（４－ヒドロキシフェニル）スルファモイル酢酸エチル（８００ｍｇ）、１－ｔ－ブトキシカルボニル－３－ヒドロキシピロリジン（４５０ｍｇ）及びトリフェニルホスフィン（６８０ｍｇ）を、テトラヒドロフラン（２０ｍｌ）に溶解させ、アゾジカルボン酸ジエチル（０．６８ｍｌ）を加えた後、室温で終夜撹拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ジクロロメタン／酢酸エチル

＝１０／１）にて精製することにより、表記化合物９００ｍｇ（収率７９％）を無色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (270MHz, CDCl$_3$) δppm : 1.36 (3H, t, J=7.0), 1.46 (9H, s), 2.00 - 2.25 (2H, m), 3.40 - 3.70 (4H, m), 3.98 (2H, s), 4.31 (2H, q, J=7.0), 4.48 (2H, d, J=6.5), 4.85 (1H, m), 6.24 (1H, dt, J=16.0, 6.5), 6.41 (1H, d, J=16.0), 6.87 (2H, d, J=9.0), 7.35-7.45 (3H, m), 7.45-7.60 (3H, m).

参考例５６

３－［３－［Ｎ－［４－（１－ｔ－ブトキシカルボニルピペリジン－４－イルオキシ）フェニル］－Ｎ－（２－ヒドロキシエチル）アミノ］－１－（Ｅ）－プロペニル］ベンゾニトリル

３－［３－［Ｎ－［４－（１－ｔ－ブトキシカルボニルピペリジン－４－イルオキシ）フェニル］アミノ］－１－（Ｅ）－プロペニル］ベンゾニトリル（１０００ｍｇ）及びグリコールアルデヒド２量体（２７７ｍｇ）を、ジクロロメタン（２０ｍｌ）に溶解させ、氷冷下、酢酸（０．１３ｍｌ）及びシアン化３水素化ホウ素ナトリウム（７２ｍｇ）を加え、同温で５時間撹拌した後、室温で４時間撹拌した。反応液に水を加えた後、酢酸エチルで抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄した後、有機層を無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥させた。ろ過した後減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝４／３）で精製することにより、表記化合物１１００ｍｇ（収率５０％）を黄色油状物質として得た。

^{1}H NMR (500MHz, CDCl$_3$) δppm : 1.46 (9H, s), 1.72 (2H, m), 1.89 (2H, m), 3.28 (2H, m), 3.45 (2H, t, J=5.5), 3.71 (2H, m), 3.79 (2H, m), 4.07 (2H, m), 4.30 (1H, m), 6.31 (1H, dt, J=16.0, 5.5), 6.48 (1H, d, J=16.0), 6.80 (2H, d, J=9.0), 6.84 (2H, d, J=9.0), 7.39 (1H, t, J=8.0), 7.49 (1H, d, J=8.0), 7.54 (1H, d, J=8.0), 7.60 (1H, s).

参考例５７

５－ニトロサリチル酸エチル

５－ニトロサリチル酸（１０．８ｇ）をエタノール（１００ｍｌ）に溶解させ、室温で濃硫酸（９２．０ｇ）加えた後、７．５時間加熱還流させた。反応液に水酸化ナトリウム水溶液を加え中和した後、酢酸エチルで抽出し、抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水、０．５Ｍ塩酸及び飽和食塩水で順次洗浄した後、有機層を無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥させた。ろ過した後、減圧下溶媒を留去し、表記化合物１０．７ｇ（収率８５％）を淡黄色固体として得た。

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.47 (3H, t, J=7.0), 4.49 (2H, q, J=7.0), 7.09 (1H, d, J=9.0), 8.33 (1H, dd, J=9.0, 3.0), 8.79 (1H, d, J=3.0).

参考例５８

4－（1－t－ブトキシカルボニルピペリジン－4－イルオキシ）－3－エトキシカルボニルニトロベンゼン

１－ｔ－ブトキシカルボニル－４－ヒドロキシピペリジン（１０．２ｇ）、５－ニトロサリチル酸エチル（１０．７ｇ）及びトリフェニルホスフィン（１７．３ｇ）をジクロロメタン（２００ｍｌ）に溶解させ、氷冷下、アゾジカルボン酸ジエチル（１０．４ｍｌ）を滴下した後、室温で４時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝３／１）で精製し、得られた黄色固体にヘキサンを加えてろ取することにより、表記化合物１２．３ｇ（収率６１％）を白色固体として得た。

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.40 (3H, t, J=7.0), 1.47 (9H, s), 1.91 (4H, m), 3.58 (4H, m), 4.39 (2H, q, J=7.0), 4.79 (1H, m), 7.04 (1H, d, J=9.0), 8.32 (1H, dd, J=9.0, 3.0), 8.69 (1H, d, J=3.0).

参考例５９

4－（1－t－ブトキシカルボニルピペリジン－4－イルオキシ）－3－エトキシカルボニルアニリン

４－（１－ｔ－ブトキシカルボニルピペリジン－４－イルオキシ）－３－エトキシカルボニルニトロベンゼン（５．０ｇ）をメタノール（７５ｍｌ）に溶解させ、パラ

ジウムー炭素触媒（0．5g）を加えた後、水素雰囲気下、室温で2．5時間攪拌した。反応液をろ過した後、ろ液を減圧下濃縮し、表記化合物4．6g（収率99%）を灰色油状物質として得た。

^{1}H NMR (400MHz, CDCl$_3$) δppm : 1.37 (3H, t, J=7.0), 1.46 (9H, s), 1.70-1.95 (4H, m), 3.25-3.40 (2H, m), 3.60-3.75 (2H, m), 4.30-4.40 (1H, m), 4.34 (2H, q, J=7.0), 6.77 (1H, dd, J=9.0, 3.0), 6.83 (1H, d, J=9.0), 7.12 (1H, d, J=3.0).

参考例60

N－［4－（1－t－ブトキシカルボニルピペリジン－4－イルオキシ）－3－エトキシカルボニルフェニル］スルファモイル酢酸エチル

4－（1－t－ブトキシカルボニルピペリジン－4－イルオキシ）－3－エトキシカルボニルアニリン（4．6g）及びピリジン（2．0ml）をジクロロメタン（70ml）に溶解させ、氷冷下、クロロスルホニル酢酸エチル（2．5ml）を滴下し、室温で6時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、不溶物をろ過（ヘキサン－酢酸エチル＝1：1）した後、ろ液をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝1／1）で精製することにより、表記化合物5．9g（収率90%）を橙色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (400MHz, CDCl$_3$) δppm : 1.34 (3H, t, J=7.0), 1.37 (3H, t, J=7.0), 1.47 (9H, s), 1.75-1.95 (4H, m), 3.45-3.55 (2H, m), 3.55-3.65 (2H, m), 3.91 (2H, s), 4.30 (2H, q, J=7.0), 4.35 (2H, q, J=7.0), 4.59 (1H, m), 6.97 (1H, d, J=9.0), 7.47 (1H, dd, J=9.0, 3.0), 7.70 (1H, d, J=3.0).

参考例61

N－［4－（1－t－ブトキシカルボニルピペリジン－4－イルオキシ）－3－エトキシカルボニルフェニル］－N－［3－（3－シアノフェニル）－2－（E）－プロペニル］スルファモイル酢酸エチル

3－（3－シアノフェニル）－2－（E）－プロペン－1－オール（1．7g）、

N－［4－（1－t－ブトキシカルボニルピペリジン－4－イルオキシ）－3－エトキシカルボニルフェニル］スルファモイル酢酸エチル（5．9g）及びトリフェニルホスフィン（4．5g）をジクロロメタン（100ml）に溶解させ、アゾジカルボン酸ジエチル（2．7ml）を滴下した後、室温で3時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝2／1）で精製することにより、表記化合物5．7g（収率81％）を黄色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (500MHz, CDCl$_3$) δ ppm : 1.35 (3H, t, J=7.0), 1.36 (3H, t, J=7.0), 1.46 (9H, s), 1.75-1.95 (4H, m), 3.45-3.65 (4H, m), 3.99 (2H, s), 4.31 (2H, q, J=7.0), 4.35 (2H, q, J=7.0), 4.49 (2H, d, J=7.0), 4.62 (1H, m), 6.23 (1H, dt, J=16.0, 7.0), 6.41 (1H, d, J=16.0), 6.97 (1H, m), 7.40 (1H, m), 7.45-7.60 (4H, m), 7.89 (1H, m).

参考例62

3－ブロモ－4－（1－t－ブトキシカルボニルピペリジン－4－イルオキシ）ニトロベンゼン

1－t－ブトキシカルボニル－4－ヒドロキシピペリジン（2．7g）、ジャーナル・オブ・オーガニック・ケミストリー．，第63巻，第4199頁（1998年）[J. Org. Chem., 63, 4199 (1998)]に記載の方法に従い3－ブロモニトロベンゼンより合成された3－ブロモ－4－ヒドロキシニトロベンゼン（1．9g）及びトリフェニルホスフィン（4．4g）をジクロロメタン（50ml）に溶解させ、アゾジカルボン酸ジエチル（2．7ml）を滴下した後、室温で11．5時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝2／1）で精製することにより、表記化合物3．1g（収率91％）を黄色油状物質として得た。

^{1}H NMR (400MHz, CDCl$_3$) δ ppm : 1.48 (9H, s), 1.91 (4H, m), 3.59 (4H, m), 4.75 (1H, m), 6.96 (1H, d, J=9.0), 8.19 (1H, dd, J=9.0, 3.0), 8.48 (1H, d, J=3.0).

参考例６３

３－ブロモ－４－（１－ｔ－ブトキシカルボニルピペリジン－４－イルオキシ）アニリン

３－ブロモ－４－（１－ｔ－ブトキシカルボニルピペリジン－４－イルオキシ）ニトロベンゼン（３．１ｇ）を酢酸（４０ｍｌ）に溶解させ、亜鉛粉（１０．０ｇ）を１０回に分けて加えた後、室温で５時間撹拌した。反応液をセライト（登録商標）を用いてろ過した後、ろ液を酢酸エチルで抽出し、抽出液を飽和炭酸カリウム水溶液、水及び飽和食塩水で順次洗浄した後、有機層を無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥させた。ろ過した後、減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝１／１）で精製することにより、表記化合物２．０ｇ（収率６９％）を茶色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (400MHz, CDCl$_3$) δ ppm : 1.47 (9H, s), 1.70-1.90 (4H, m), 3.30-3.40 (2H, m), 3.65-3.75 (2H, m), 4.30 (1H, m), 6.57 (1H, dd, J=9.0, 3.0), 6.78 (1H, d, J=9.0), 6.91 (1H, d, J=3.0).

参考例６４

N－［３－ブロモ－４－（１－ｔ－ブトキシカルボニルピペリジン－４－イルオキシ）フェニル］スルファモイル酢酸エチル

３－ブロモ－４－（１－ｔ－ブトキシカルボニルピペリジン－４－イルオキシ）アニリン（２．０ｇ）及びピリジン（０．９ｍｌ）をジクロロメタン（６０ｍｌ）に溶解させ、氷冷下、クロロスルホニル酢酸エチル（０．９ｍｌ）を滴下し、室温で２時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝１／１）で精製することにより、表記化合物２．１ｇ（収率７４％）を黄色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (500MHz, CDCl$_3$) δ ppm : 1.34 (3H, t, J=7.0), 1.47 (9H, s), 1.75-1.95 (4H, m), 3.45-3.55 (2H, m), 3.55-3.65 (2H, m), 3.92 (2H, s), 4.29 (2H, q, J=7.0), 4.55 (1H, m), 6.85-6.95 (2H, m), 7.56 (1H, m).

参考例６５

Ｎ－［３－ブロモ－４－（１－ｔ－ブトキシカルボニルピペリジン－４－イルオキシ）フェニル］－Ｎ－［３－（３－シアノフェニル）－２－（Ｅ）－プロペニル］スルファモイル酢酸エチル

３－（３－シアノフェニル）－２－（Ｅ）－プロペン－１－オール（０．７ｇ）、Ｎ－［３－ブロモ－４－（１－ｔ－ブトキシカルボニルピペリジン－４－イルオキシ）フェニル］スルファモイル酢酸エチル（２．１ｇ）及びトリフェニルホスフィン（１．４ｇ）をジクロロメタン（３０ｍｌ）に溶解させ、アゾジカルボン酸ジエチル（０．９ｍｌ）を滴下した後、室温で６時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ジクロロメタン／酢酸エチル＝１９／１）で精製することにより、表記化合物２．２ｇ（収率８２％）を無色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (400MHz, CDCl$_3$) δ ppm : 1.36 (3H, t, J=7.0), 1.47 (9H, s), 1.75-1.95 (4H, m), 3.45-3.65 (4H, m), 3.99 (2H, s), 4.31 (2H, q, J=7.0), 4.46 (2H, d, J=6.0), 4.58 (1H, m), 6.22 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.42 (1H, d, J=16.0), 6.90 (1H, m), 7.37 (1H, m), 7.42 (1H, m), 7.45-7.60 (3H, m), 7.71 (1H, m).

参考例６６

２－イソプロピル－４－ニトロフェノール

２－イソプロピルフェノール（４．１ｍｌ）を酢酸（３０ｍｌ）に溶解させ、氷冷下、６９％硝酸（４ｍｌ）を加え、同温で３０分間攪拌した。反応液を氷水に注いだ後、ｔ－ブチルメチルエーテルで抽出し、抽出液を水及び飽和食塩水で順次洗浄した後、有機層を無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥させた。ろ過した後、減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝４／１）で精製することにより、表記化合物２．６６ｇ（収率４９％）を黄色固体として得た。

^{1}H NMR (400MHz, CDCl$_3$) δ ppm : 1.30 (6H, d, J=7.0), 3.25 (1H, m), 6.82 (1H, d, J=9.0), 8.01 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 8.13 (1H, d, J=2.5).

参考例６７

4－（1－t－ブトキシカルボニルピペリジン－4－イルオキシ）－3－イソプロピルニトロベンゼン

１－t－ブトキシカルボニル－４－ヒドロキシピペリジン（２．９６g）、２－イソプロピル－４－ニトロフェノール（２．６６g）及びトリフェニルホスフィン（５．００g）をジクロロメタン（８０ml）に溶解させ、アゾジカルボン酸ジエチル（３．０ml）を加えた後、室温で２時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ジクロロメタン）で精製することにより、表記化合物４．０７g（収率７６％）を茶色固体として得た。

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.26 (6H, d, J=7.0),1.48 (9H, s), 1.80-1.90 (2H, m), 1.90-2.05 (2H, m), 3.33 (1H, m), 352 (2H, m), 3.62 (2H, m), 4.67 (1H, m), 6.87 (1H, d, J=9.0), 8.08 (1H, dd, J=9.0, 3.0), 8.12 (1H, d, J=3.0).

参考例６８

4－（1－t－ブトキシカルボニルピペリジン－4－イルオキシ）－3－イソプロピルアニリン

４－（１－t－ブトキシカルボニルピペリジン－４－イルオキシ）－３－イソプロピルニトロベンゼン（４．１g）をメタノール（７０ml）に溶解させ、パラジウム－炭素触媒（０．４g）を加え、水素雰囲気下、室温で３時間撹拌した。反応液をろ過した後、ろ液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝３／２）で精製することにより、表記化合物２．８g（収率７４％）を赤色油状物質として得た。

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.18 (6H, d, J=7.0), 1.47 (9H, s), 1.70-1.80 (2H, m), 1.85-1.95 (2H, m), 3.20-3.40 (3H, m), 3.60-3.75 (2H, m), 4.29 (1H, m), 6.47 (1H, dd, J=9.0, 3.0), 6.60 (1H, d, J=3.0), 6.68 (1H, d, J=9.0).

参考例６９

Ｎ－［４－（１－ｔ－ブトキシカルボニルピペリジン－４－イルオキシ）－３－イソプロピルフェニル］スルファモイル酢酸エチル

４－（１－ｔ－ブトキシカルボニルピペリジン－４－イルオキシ）－３－イソプロピルアニリン（２．８ｇ）及びピリジン（１．４ｍｌ）をジクロロメタン（８０ｍｌ）に溶解させ、氷冷下、クロロスルホニル酢酸エチル（１．５ｍｌ）を滴下した後、室温で４時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ジクロロメタン／酢酸エチル＝１９／１）で精製することにより、表記化合物３．３ｇ（収率８０％）を黄色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.20 (6H, d, J=7.0), 1.37 (3H, t, J=7.0), 1.48 (9H, s), 1.75-1.85 (2H, m), 1.85-1.95 (2H, m), 3.30 (1H, m), 3.40-3.50 (2H, m), 3.55-3.65 (2H, m), 3.90 (2H, s), 4.30 (2H, q, J=7.0), 4.50 (1H, m), 6.80 (1H, d, J=9.0), 7.13 (1H, dd, J=9.0, 3.0), 7.17 (1H, d, J=3.0).

参考例７０

Ｎ－［４－（１－ｔ－ブトキシカルボニルピペリジン－４－イルオキシ）－３－イソプロピルフェニル］－Ｎ－［３－（３－シアノフェニル）－２－（Ｅ）－プロペニル］スルファモイル酢酸エチル

３－（３－シアノフェニル）－２－（Ｅ）－プロペン－１－オール（０．５ｇ）、Ｎ－［４－（１－ｔ－ブトキシカルボニルピペリジン－４－イルオキシ）－３－イソプロピルフェニル］スルファモイル酢酸エチル（１．５ｇ）及びトリフェニルホスフィン（１．１ｇ）をジクロロメタン（５０ｍｌ）に溶解させ、氷冷下、アゾジカルボン酸ジエチル（０．７ｍｌ）を滴下した後、室温で４時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ジクロロメタン／酢酸エチル＝１９／１）で精製することにより、表記化合物１．８ｇ（収率９６％）を黄色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.18 (6H, d, J=7.0), 1.36 (3H, t, J=7.0), 1.47 (9H, s), 1.75-1.85 (2H, m), 1.85-1.95 (2H, m), 3.29 (1H, m), 3.40-3.50 (2H, m), 3.55-3.65 (2H, m), 3.99 (2H, s), 4.31 (2H, q, J=7.0), 4.46 (2H, d, J=6.0), 4.52 (1H, m), 6.25 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.40 (1H, d, J=16.0), 6.81 (1H, d, J=9.0), 7.22 (1H, dd, J=9.0, 3.0), 7.31 (1H, d, J=3.0), 7.40 (1H, m), 7.45-7.60 (3H, m).

参考例７１

４－（１－ｔ－ブトキシカルボニルピペリジン－４－イルオキシ）－３－カルボキシニトロベンゼン

４－（１－ｔ－ブトキシカルボニルピペリジン－４－イルオキシ）－３－エトキシカルボニルニトロベンゼン（１．０ｇ）をエタノール（１０ｍｌ）に溶解させ、水酸化カリウム（０．２ｇ）水溶液（０．５ｍｌ）を加えた後、２時間加熱還流させた。反応液に１Ｍ塩酸を加え中和した後、酢酸エチルで抽出し、抽出液を水及び飽和食塩水で順次洗浄した後、有機層を無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥させた。ろ過した後、減圧下溶媒を留去し、表記化合物０．９ｇ（収率９６％）を淡黄色固体として得た。

^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.48 (9H, s), 1.85-1.95 (2H, m), 2.00-2.10 (2H, m), 3.45-3.55 (2H, m), 3.65-3.75 (2H, m), 4.87 (1H, m), 7.13 (1H, d, J=9.0), 8.39 (1H, dd, J=9.0, 3.0), 8.93 (1H, d, J=3.0).

参考例７２

４－（１－ｔ－ブトキシカルボニルピペリジン－４－イルオキシ）－３－カルバモイルニトロベンゼン

４－（１－ｔ－ブトキシカルボニルピペリジン－４－イルオキシ）－３－カルボキシニトロベンゼン（０．９ｇ）をジクロロメタン（２０ｍｌ）に溶解させ、氷冷下、クロロギ酸イソブチル（０．３ｍｌ）及びトリエチルアミン（０．４ｍｌ）を加え、同温で１時間撹拌した後、２８％アンモニア水（０．２ｍｌ）を加え、室温で１時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ジクロロメタン／メタノール＝１９／１）で精製することにより、表記化合物０．９ｇ（収率９８％）を淡黄色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.48 (9H, s), 1.80-1.90 (2H, m), 2.05-2.20 (2H, m), 3.30-3.40 (2H, m), 3.75-3.90 (2H, m), 4.81 (1H, m), 7.11 (1H, d, J=9.0), 8.33 (1H, dd, J=9.0, 3.0), 9.09 (1H, d, J=3.0).

参考例７３

4－（1－t－ブトキシカルボニルピペリジン－4－イルオキシ）－3－カルバモイルアニリン

4－（1－t－ブトキシカルボニルピペリジン－4－イルオキシ）－3－カルバモイルニトロベンゼン（5．7g）をメタノール（80ml）に溶解させ、パラジウム－炭素触媒（0．6g）を加え、水素雰囲気下、室温で2．5時間攪拌した。反応液をろ過した後、ろ液をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ジクロロメタン／メタノール＝19／1）で精製することにより、表記化合物4．8g（収率91％）を淡黄色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.47 (9H, s), 1.65-1.80 (2H, m), 1.95-2.05 (2H, m), 3.19 (2H, m), 3.75-3.85 (2H, m), 4.44 (1H, m), 6.78 (1H, dd, J=9.0, 3.0), 6.84 (1H, d, J=9.0), 7.50 (1H, d, J=3.0).

参考例７４

N－［4－（1－t－ブトキシカルボニルピペリジン－4－イルオキシ）－3－カルバモイルフェニル］スルファモイル酢酸エチル

4－（1－t－ブトキシカルボニルピペリジン－4－イルオキシ）－3－カルバモイルアニリン（4．8g）及びピリジン（2．3ml）をジクロロメタン（80ml）に溶解させ、氷冷下、クロロスルホニル酢酸エチル（2．5ml）を滴下し、室温で6時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ジクロロメタン／メタノール＝19／1）で精製し、得られた橙色固体にエーテルを加えた後、ろ取することにより、表記化合物3．7g（収率53％）を淡黄色固体として得た。

^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.32 (3H, t, J=7.0), 1.47 (9H, s), 1.70-

1.85 (2H, m), 2.00-2.15 (2H, m), 3.27 (2H, m), 3.75-3.85 (2H, m), 3.94 (2H, s), 4.28 (2H, q, J=7.0), 4.65 (1H, m), 7.02 (1H, d, J=9.0), 7.59 (1H, dd, J=9.0, 3.0), 8.12 (1H, d, J=3.0).

参考例７５

N－［4－（1－t－ブトキシカルボニルピペリジン－4－イルオキシ）－3－カルバモイルフェニル］－N－［3－（3－シアノフェニル）－2－（E）－プロペニル］スルファモイル酢酸エチル

３－（3－シアノフェニル）－2－（E）－プロペン－1－オール（０．７g）、N－［4－（1－t－ブトキシカルボニルピペリジン－4－イルオキシ）－3－カルバモイルフェニル］スルファモイル酢酸エチル（２．０g）及びトリフェニルホスフィン（１．５g）をジクロロメタン（３０ml）に溶解させ、アゾジカルボン酸ジエチル（０．９ml）を滴下した後、室温で8時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝１／２）で精製することにより、表記化合物２．５g（収率９４%）を黄色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (500MHz, CDCl$_3$) δ ppm : 1.36 (3H, t, J=7.0), 1.47 (9H, s), 1.75-1.85 (2H, m), 2.00-2.10 (2H, m), 3.27 (2H, m), 3.75-3.85 (2H, m), 3.99 (2H, s), 4.31 (2H, q, J=7.0), 4.53 (2H, d, J=7.0), 4.66 (1H, m), 6.22 (1H, dt, J=16.0, 7.0), 6.42 (1H, d, J=16.0), 7.01 (1H, m), 7.39 (1H, m), 7.45-7.60 (2H, m), 7.65-7.75 (2H, m), 8.32 (1H, m).

参考例７６

4－（1－t－ブトキシカルボニルピペリジン－4－イルオキシ）－3－（N－メチルカルバモイル）ニトロベンゼン

4－（1－t－ブトキシカルボニルピペリジン－4－イルオキシ）－3－カルボキシニトロベンゼン（３．３g）をジクロロメタン（５０ml）に溶解させ、氷冷下、クロロギ酸イソブチル（１．４ml）及びトリエチルアミン（１．４ml）を加え、

同温で０．５時間撹拌した後、４０％メチルアミン水溶液（１．１ｍｌ）を加え、室温で３時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ジクロロメタン／メタノール＝１９／１）で精製することにより、表記化合物３．５ｇ（収率定量的）を黄色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (500MHz, CDCl$_3$) δ ppm : 1.48 (9H, s), 1.80-1.90 (2H, m), 2.05-2.15 (2H, m), 3.04 (3H, m), 3.30-3.40 (2H, m), 3.75-3.85 (2H, m), 4.79 (1H, m), 7.08 (1H, d, J=9.0), 8.29 (1H, dd, J=9.0, 3.0), 9.07 (1H, d, J=3.0).

参考例７７

４－（１－ｔ－ブトキシカルボニルピペリジン－４－イルオキシ）－３－（Ｎ－メチルカルバモイル）アニリン

４－（１－ｔ－ブトキシカルボニルピペリジン－４－イルオキシ）－３－（Ｎ－メチルカルバモイル）ニトロベンゼン（３．５ｇ）をメタノール（５０ｍｌ）に溶解させ、パラジウム－炭素触媒（０．４ｇ）を加え、水素雰囲気下、室温で１時間撹拌した。反応液をろ過した後、ろ液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ジクロロメタン／メタノール＝１９／１）で精製することにより、表記化合物２．９ｇ（収率９２％）を黄色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (500MHz, CDCl$_3$) δ ppm : 1.47 (9H, s), 1.65-1.75 (2H, m), 1.95-2.05 (2H, m), 2.99 (3H, m), 3.20 (2H, m), 3.75-3.85 (2H, m), 4.40 (1H, m), 6.74 (1H, dd, J=9.0, 3.0), 6.81 (1H, d, J=9.0), 7.50 (1H, d, J=3.0).

参考例７８

Ｎ－［４－（１－ｔ－ブトキシカルボニルピペリジン－４－イルオキシ）－３－（Ｎ’－メチルカルバモイル）フェニル］スルファモイル酢酸エチル

４－（１－ｔ－ブトキシカルボニルピペリジン－４－イルオキシ）－３－（Ｎ－メチルカルバモイル）アニリン（２．９ｇ）及びピリジン（０．８ｍｌ）をジクロロメタン（５０ｍｌ）に溶解させ、氷冷下、クロロスルホニル酢酸エチル（１．３ｍｌ）を滴下し、室温で１時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラム

クロマトグラフィー（溶出溶媒：ジクロロメタン／酢酸エチル＝２／１）で精製することにより、表記化合物３．０ｇ（収率７２％）を淡黄色固体として得た。

^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.28 (3H, t, J=7.0), 1.48 (9H, s), 1.70-1.85 (2H, m), 2.00-2.15 (2H, m), 3.05 (3H, m), 3.29 (2H, m), 3.70-3.85 (2H, m), 3.95 (2H, s), 4.22 (2H, q, J=7.0), 4.63 (1H, m), 7.00 (1H, d, J=9.0), 7.61 (1H, dd, J=9.0, 3.0), 8.27 (1H, d, J=3.0).

参考例７９

N－[４－（１－ｔ－ブトキシカルボニルピペリジン－４－イルオキシ）－３－（N'－メチルカルバモイル）フェニル]－N－[３－（３－シアノフェニル）－２－（E）－プロペニル] スルファモイル酢酸エチル

３－（３－シアノフェニル）－２－（E）－プロペン－１－オール（０．５ｇ）、N－[４－（１－ｔ－ブトキシカルボニルピペリジン－４－イルオキシ）－３－（N'－メチルカルバモイル）フェニル] スルファモイル酢酸エチル（１．５ｇ）及びトリフェニルホスフィン（１．０ｇ）をジクロロメタン（４０ｍｌ）に溶解させ、氷冷下、アゾジカルボン酸ジエチル（０．６ｍｌ）を滴下した後、室温で３時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝１／２）で精製することにより、表記化合物１．５ｇ（収率７７％）を無色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.36 (3H, t, J=7.0), 1.47 (9H, s), 1.75-1.85 (2H, m), 2.00-2.10 (2H, m), 3.01 (3H, m), 3.30 (2H, m), 3.70-3.80 (2H, m), 3.99 (2H, s), 4.32 (2H, q, J=7.0), 4.53 (2H, d, J=7.0), 4.64 (1H, m), 6.22 (1H, dt, J=16.0, 7.0), 6.42 (1H, d, J=16.0), 6.98 (1H, m), 7.35-7.45 (1H, m), 7.45-7.55 (4H, m), 8.33 (1H, m).

参考例８０

４－（１－ｔ－ブトキシカルボニルピペリジン－４－イルオキシ）－３－（N，N－ジメチルカルバモイル）ニトロベンゼン

４－（１－ｔ－ブトキシカルボニルピペリジン－４－イルオキシ）－３－カルボキシニトロベンゼン（３．４ｇ）をジクロロメタン（６０ｍｌ）に溶解させ、氷冷下、クロロギ酸イソブチル（１．４ｍｌ）及びトリエチルアミン（１．５ｍｌ）を加え、同温で０．５時間撹拌した後、５０％ジメチルアミン水溶液（１．１ｍｌ）を加え、室温で２時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ジクロロメタン／メタノール＝１９／１）で精製することにより、表記化合物３．１ｇ（収率８３％）を淡黄色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.47 (9H, s), 1.75-2.10 (4H, m), 2.89 (3H, s), 3.14 (3H, s), 3.35-3.65 (4H, m), 4.69 (1H, m), 7.00 (1H, d, J=9.0), 8.20 (1H, d, J=3.0), 8.25 (1H, dd, J=9.0, 3.0).

参考例８１

４－（１－ｔ－ブトキシカルボニルピペリジン－４－イルオキシ）－３－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバモイル）アニリン

４－（１－ｔ－ブトキシカルボニルピペリジン－４－イルオキシ）－３－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバモイル）ニトロベンゼン（３．１ｇ）をメタノール（３０ｍｌ）に溶解させ、パラジウム－炭素触媒（０．３ｇ）を加え、水素雰囲気下、室温で１時間撹拌した。反応液をろ過した後、ろ液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ジクロロメタン／メタノール＝１９／１）で精製することにより、表記化合物２．８ｇ（収率９９％）を黄色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.45 (9H, s), 1.55-1.95 (4H, m), 2.89 (3H, s), 3.09 (3H, s), 3.25-3.40 (2H, m), 3.50-3.65 (2H, m), 4.20-4.30 (1H, m), 6.61 (1H, d, J=3.0), 6.64 (1H, dd, J=9.0, 3.0), 6.76 (1H, d, J=9.0).

参考例８２

Ｎ－［４－（１－ｔ－ブトキシカルボニルピペリジン－４－イルオキシ）－３－（Ｎ’，Ｎ’－ジメチルカルバモイル）フェニル］スルファモイル酢酸エチル

４－（１－ｔ－ブトキシカルボニルピペリジン－４－イルオキシ）－３－（Ｎ，Ｎ

ージメチルカルバモイル）アニリン（２．８ｇ）及びピリジン（０．７ｍｌ）をジクロロメタン（３０ｍｌ）に溶解させ、氷冷下、クロロスルホニル酢酸エチル（１．２ｍｌ）を滴下し、室温で１時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ジクロロメタン／酢酸エチル＝１／１）で精製することにより、表記化合物３．３ｇ（収率７９％）を黄色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.32 (3H, t, J=7.0), 1.46 (9H, s), 1.70-2.00 (4H, m), 2.87 (3H, s), 3.10 (3H, s), 3.30-3.50 (2H, m), 3.50-3.60 (2H, m), 3.93 (2H, s), 4.28 (2H, q, J=7.0), 4.48 (1H, m), 6.91 (1H, d, J=9.0), 7.22 (1H, d, J=3.0), 7.34 (1H, dd, J=9.0, 3.0).

参考例８３

N－[４－（１－ｔ－ブトキシカルボニルピペリジン－４－イルオキシ）－３－（N’，N’－ジメチルカルバモイル）フェニル］－N－［３－（３－シアノフェニル）－２－（E）－プロペニル］スルファモイル酢酸エチル

３－（３－シアノフェニル）－２－（E）－プロペン－１－オール（０．５ｇ）、N－［４－（１－ｔ－ブトキシカルボニルピペリジン－４－イルオキシ）－３－（N’，N’－ジメチルカルバモイル）フェニル］スルファモイル酢酸エチル（１．５ｇ）及びトリフェニルホスフィン（１．０ｇ）をジクロロメタン（３０ｍｌ）に溶解させ、氷冷下、アゾジカルボン酸ジエチル（０．６ｍｌ）を滴下し、室温で３時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝１／２）で精製することにより、表記化合物１．７ｇ（収率８８％）を無色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.34 (3H, t, J=7.0), 1.46 (9H, s), 1.75-2.00 (4H, m), 2.83 (3H, s), 3.10 (3H, s), 3.30-3.60 (4H, m), 3.95-4.05 (2H, m), 4.30 (2H, q, J=7.0), 4.47 (2H, d, J=7.0), 4.52 (1H, m), 6.23 (1H, dt, J=16.0, 7.0), 6.42 (1H, d, J=16.0), 6.92 (1H, m), 7.35-7.55 (6H, m).

参考例８４

５－シアノ－２－ヒドロキシベンズアルデヒド

４－シアノフェノール（２５．０g）をトリフルオロ酢酸（１５０ml）に溶解させ、ヘキサメチレンテトラミン（５０．０g）を加え、１００℃で9時間撹拌した。反応液を室温まで冷却させた後、硫酸（５０ml）及び水（３００ml）を加え、室温で１時間撹拌した。反応液をジクロロメタンで抽出し、抽出液を水及び飽和食塩水で順次洗浄した後、有機層を無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥させた。ろ過した後、減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（溶出溶媒：酢酸エチル／ジクロロメタン＝１／１９）で精製することにより、表記化合物４．３g（収率１３％）を無色固体として得た。

^{1}H NMR (400MHz, CDCl$_3$) δ ppm : 7.11 (1H, d, J=9.0), 7.78 (1H, dd, J=9.0, 2.0), 7.94 (1H, d, J=2.0), 9.93 (1H, s).

参考例８５

５－シアノ－２－ヒドロキシ桂皮アルデヒド

５－シアノ－２－ヒドロキシベンズアルデヒド（４．３g）及びトリフェニルホスホラニリデンアセトアルデヒド（９．４g）をトルエン（１５０ml）に溶解させ、７０℃で２時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：酢酸エチル／ジクロロメタン＝１／３）で精製し、標記化合物２．３g（収率４４％）を無色固体として得た。

^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d$_6$) δ ppm : 6.98 (1H, dd, J=16.0, 8.0), 7.08 (1H, d, J=9.0), 7.73 (1H, d, J=9.0), 7.83 (1H, d, J=16.0), 8.22 (1H, s), 9.67 (1H, d, J=8.0).

参考例８６

５－シアノ－２－メトキシメトキシ桂皮アルデヒド

５－シアノ－２－ヒドロキシ桂皮アルデヒド（２．３g）をN，N－ジメチルホルムアミド（２５ml）に溶解させ、氷冷下、メトキシメトキシクロリド（１．５ml）及びトリエチルアミン（２．８ml）を加え、室温で１時間撹拌した。反応液を酢酸

エチルで抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄した後、有機層を無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥させた。ろ過した後、減圧下溶媒を留去することにより、表記化合物（２．８ｇ）（収率９８％）を無色固体として得た。

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 3.52 (3H, s), 5.36 (2H, s), 6.80 (1H, dd, J=16.0, 8.0), 7.30 (1H, d, J=9.0), 7.66 (1H, dd, J=9.0, 2.0), 7.75 (1H, d, J=16.0), 7.84 (1H, d, J=2.0), 9.74 (1H, d, J=8.0).

参考例８７

３－（５－シアノ－２－メトキシメトキシフェニル）－２－（Ｅ）－プロペン－１－オール

５－シアノ－２－メトキシメトキシ桂皮アルデヒド（２．８ｇ）をジクロロメタン（２０ｍｌ）及びエタノール（４０ｍｌ）の混合溶媒に溶解させ、氷冷下、塩化セリウム（１．７ｇ）を加え、同温で０．５時間攪拌した後、水素化ホウ素ナトリウム（０．９ｇ）を加え、さらに同温で２時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた後、ジクロロメタンで抽出し、抽出液を水及び飽和食塩水で順次洗浄した後、有機層を無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥させた。ろ過した後、減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒ヘキサン／酢酸エチル＝１／１）で精製することにより、表記化合物２．６ｇ（収率９３％）を黄色油状物質として得た。

^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 3.49 (3H, s), 4.37 (2H, d, J=5.0), 5.27 (2H, s), 6.41 (1H, dt, J=16.0, 5.0), 6.90 (1H, d, J=16.0), 7.18 (1H, d, J=9.0), 7.49 (1H, dd, J=9.0, 2.0), 7.72 (1H, d, J=2.0).

参考例８８

Ｎ－［４－（１－ｔ－ブトキシカルボニルピペリジン－４－イルオキシ）－３－クロロフェニル］－Ｎ－［３－（５－シアノ－２－メトキシメトキシフェニル）－２－（Ｅ）－プロペニル］スルファモイル酢酸エチル

３－（５－シアノ－２－メトキシメトキシフェニル）－２－（Ｅ）－プロペン－１

－オール（０．６ｇ）、Ｎ－［４－（１－ｔ－ブトキシカルボニルピペリジン－４－イルオキシ）－３－クロロフェニル］スルファモイル酢酸エチル（１．３ｇ）及びトリフェニルホスフィン（０．９ｇ）をジクロロメタン（４０ｍｌ）に溶解させ、氷冷下、アゾジカルボン酸ジエチル（０．６ｍｌ）を加え、室温で１．５時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ジクロロメタン／酢酸エチル＝９／１）で精製することにより、表記化合物１．４ｇ（収率７４％）を黄色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (500MHz, CDCl$_3$) δ ppm : 1.36 (3H, t, J=7.0), 1.47 (9H, s), 1.75-1.85 (2H, m), 1.85-1.95 (2H, m), 3.40-3.50 (2H, m), 3.44 (3H, s), 3.55-3.65 (2H, m), 3.99 (2H, s), 4.31 (2H, q, J=7.0), 4.48 (2H, d, J=7.0), 4.55 (1H, m), 5.23 (2H, s), 6.17 (1H, dt, J=16.0, 7.0), 6.70 (1H, d, J=16.0), 6.94 (1H, d, J=9.0), 7.13 (1H, d, J=9.0), 7.34 (1H, dd, J=9.0, 3.0), 7.47 (1H, dd, J=9.0, 2.0), 7.55 (1H, d, J=3.0), 7.61 (1H, d, J=2.0).

参考例８９

３－クロロ－５－ニトロサリチル酸メチル

３－クロロサリチル酸（４．５ｇ）をメタノール（１０ｍｌ）及びベンゼン（４０ｍｌ）の混合溶媒に溶解させ、氷冷下、２Ｍトリメチルシリルジアゾメタン／ヘキサン溶液（２０．０ｍｌ）を加え、室温で２時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮し、得られた無色油状物質を、６９％硝酸（１５ｍｌ）及び濃硫酸（１５ｍｌ）の混合液に加えた後、室温で０．５時間撹拌した。反応液を氷水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した後、抽出液を水及び飽和食塩水で順次洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥させた。ろ過した後、減圧下溶媒を留去し、得られた黄色固体にヘキサンを加えた後、ろ取することにより、表記化合物２．４ｇ（収率３９％）を黄色固体として得た。

^{1}H NMR (500MHz, CDCl$_3$) δ ppm : 4.07 (3H, s), 8.47 (1H, d, J=3.0), 8.72 (1H, d, J=3.0).

参考例９０

４－（１－ｔ－ブトキシカルボニルピペリジン－４－イルオキシ）－３－クロロ－５－メトキシカルボニルニトロベンゼン

１－ｔ－ブトキシカルボニル－４－ヒドロキシピペリジン（６．３ｇ）、３－クロロ－５－ニトロサリチル酸メチル（２．４ｇ）及びトリフェニルホスフィン（１０．８ｇ）をジクロロメタン（１００ｍｌ）に溶解させ、アゾジカルボン酸ジエチル（6.６ｍｌ）を加え、室温で4時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝４／１）で精製することにより、表記化合物３．４ｇ（収率７９％）を桃色固体として得た。

^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.47 (9H, s), 1.75-1.85 (2H, m), 1.85-1.95 (2H, m), 3.11 (2H, m), 3.85-3.95 (2H, m), 3.97 (3H, s), 4.44 (1H, m), 8.43 (1H, d, J=3.0), 8.56 (1H, d, J=3.0).

参考例９１

４－（１－ｔ－ブトキシカルボニルピペリジン－４－イルオキシ）－５－カルボキシ－３－クロロニトロベンゼン

４－（１－ｔ－ブトキシカルボニルピペリジン－４－イルオキシ）－３－クロロ－５－メトキシカルボニルニトロベンゼン（３．４ｇ）を濃塩酸（３０ｍｌ）に溶解させ、７５℃で１６時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、得られた無色固体を、水（１５ｍｌ）及びアセトン（１５ｍｌ）の混合溶媒に溶解させ、氷冷下、炭酸水素ナトリウム（１．６ｇ）及びジ－ｔ－ブチルジカーボネート（２．２ｇ）加えた後、４０℃で１時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで抽出し、抽出液を０．５Ｍ塩酸、水及び飽和食塩水で順次洗浄した後、有機層を無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥させた。ろ過した後、減圧下溶媒を留去し、得られた淡黄色固体にヘキサンを加えた後、ろ取することにより、表記化合物２．６ｇ（収率７９％）を淡黄色固体として得た。

^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.48 (9H, s), 1.85-1.95 (2H, m), 1.95-2.05 (2H, m), 3.16 (2H, m), 3.90-4.00 (2H, m) [illegible] 54 (1H, m), 8.45 (1H, d, J=3.0), 8.70 (1H, d, J=3.0).

参考例９２

４－（１－ｔ－ブトキシカルボニルピペリジン－４－イルオキシ）－５－カルバモイル－３－クロロニトロベンゼン

４－（１－ｔ－ブトキシカルボニルピペリジン－４－イルオキシ）－５－カルボキシ－３－クロロニトロベンゼン（２．６ｇ）をジクロロメタン（８０ｍｌ）に溶解させ、氷冷下、クロロギ酸イソブチル（１．０ｍｌ）及びトリエチルアミン（１．１ｍｌ）を加え、同温で０．５時間撹拌した後、２８％アンモニア水（０．５ｍｌ）を加え、室温で１時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ジクロロメタン／メタノール＝１９／１）で精製することにより、表記化合物２．２ｇ（収率８４％）を淡黄色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.47 (9H, s), 1.75-1.85 (2H, m), 2.00-2.10 (2H, m), 2.85 (2H, m), 4.05-4.15 (2H, m), 4.51 (1H, m), 8.42 (1H, d, J=3.0), 8.79 (1H, d, J=3.0).

参考例９３

４－（１－ｔ－ブトキシカルボニルピペリジン－４－イルオキシ）－５－カルバモイル－３－クロロアニリン

４－（１－ｔ－ブトキシカルボニルピペリジン－４－イルオキシ）－５－カルバモイル－３－クロロニトロベンゼン（２．２ｇ）を酢酸（１００ｍｌ）に溶解させ、錫粉（９．９ｇ）を加えた後、室温で１１時間撹拌した。反応液をセライト（登録商標）を用いてろ過した後、ろ液を減圧下濃縮し、得られた淡黄色固体を炭酸カリウム水溶液に溶解させた後、酢酸エチルで抽出し、抽出液を水及び飽和食塩水で順次洗浄した後、有機層を無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥させた。ろ過した後、減圧下溶媒を留去することにより、表記化合物１．７ｇ（収率８３％）を黄色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.46 (9H, s), 1.65-1.75 (2H, m), 1.95-2.05 (2H, m), 2.77 (2H, m), 3.70-3.80 (2H, m), 4.17 (1H, m), 6.84 (1H, d, J=3.0), 7.19 (1H, d, J=3.0).

参考例９４

Ｎ－［４－（１－ｔ－ブトキシカルボニルピペリジン－４－イルオキシ）－５－カルバモイル－３－クロロフェニル］スルファモイル酢酸エチル

４－（１－ｔ－ブトキシカルボニルピペリジン－４－イルオキシ）－５－カルバモイル－３－クロロアニリン（１．７ｇ）をジクロロメタン（３０ｍｌ）に溶解させ、ピリジン（０．７ｍｌ）を加えた後、氷冷下、クロロスルホニル酢酸エチル（０．７ｍｌ）を滴下し、室温で１時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ジクロロメタン／メタノール＝１／１）で精製することにより、表記化合物１．２ｇ（収率４８％）を淡黄色固体として得た。

^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.17 (3H, t, J=7.0), 1.40 (9H, s), 1.55-1.65 (2H, m), 1.80-1.90 (2H, m), 2.95-3.05 (2H, m), 3.70-3.80 (2H, m), 4.10 (2H, q, J=7.0), 4.21 (1H, m), 4.27 (2H, s), 7.28 (1H, d, J=3.0), 7.36 (1H, d, J=3.0).

参考例９５

Ｎ－［４－（１－ｔ－ブトキシカルボニルピペリジン－４－イルオキシ）－５－カルバモイル－３－クロロフェニル］－Ｎ－［３－（３－シアノフェニル）－２－（Ｅ）－プロペニル］スルファモイル酢酸エチル

３－（３－シアノフェニル）－２－（Ｅ）－プロペン－１－オール（０．４ｇ）、Ｎ－［４－（１－ｔ－ブトキシカルボニルピペリジン－４－イルオキシ）－５－カルバモイル－３－クロロフェニル］スルファモイル酢酸エチル（１．２ｇ）及びトリフェニルホスフィン（０．８ｇ）を、ジクロロメタン（５０ｍｌ）及びテトラヒドロフラン（２０ｍｌ）の混合溶媒に溶解させ、氷冷下、アゾジカルボン酸ジエチル（０．５ｍｌ）を加え、室温で１時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ジクロロメタン／酢酸エチル＝３／２）で精製することにより、表記化合物１．５ｇ（収率定量的）を黄色無定形固体として

得た。

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.35 (3H, t, J=7.0), 1.46 (9H, s), 1.65-1.80 (2H, m), 1.95-2.05 (2H, m), 2.79 (2H, m), 4.00 (2H, s), 4.00-4.15 (2H, m), 4.31 (2H, q, J=7.0), 4.38 (1H, m), 4.53 (2H, d, J=7.0), 6.21 (1H, dt, J=16.0, 7.0), 6.46 (1H, d, J=16.0), 7.23 (1H, m), 7.41 (1H, m), 7.50-7.60 (3H, m), 8.03 (1H, m).

参考例９６

３－メチル－５－ニトロサリチル酸メチル

３－メチルサリチル酸（５．１ｇ）をメタノール（１０ｍｌ）及びベンゼン（４０ｍｌ）の混合溶媒に溶解させ、氷冷下、２Ｍトリメチルシリルジアゾメタン／ヘキサン溶液（２５．０ｍｌ）を加えた後、室温で１時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮し、得られた無色油状物質を、６９％硝酸（１５ｍｌ）及び濃硫酸（１５ｍｌ）の混合液に加え、室温で１時間撹拌した。反応液を氷水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した後、抽出液を水及び飽和食塩水で順次洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥させた。ろ過した後、減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝２／１）で精製し、得られた黄色固体にヘキサンを加えた後、ろ取することにより、表記化合物１．８ｇ（収率２５％）を淡黄色固体として得た。

^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 2.35 (3H, s), 4.03 (3H, s), 8.21 (1H, d, J=3.0), 8.66 (1H, d, J=3.0).

参考例９７

４－（１－ｔ－ブトキシカルボニルピペリジン－４－イルオキシ）－３－メトキシカルボニル－５－メチルニトロベンゼン

１－ｔ－ブトキシカルボニル－４－ヒドロキシピペリジン（４．２ｇ）、３－メチル－５－ニトロサリチル酸メチル（１．８ｇ）及びトリフェニルホスフィン（６．８ｇ）をジクロロメタン（１００ｍｌ）に溶解させ、アゾジカルボン酸ジエチル（４．

１ｍｌ）を加え、室温で３時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝４／１）で精製することにより、表記化合物３．１ｇ（収率９１％）を桃色油状物質として得た。

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.47 (9H, s), 1.65-1.75 (2H, m), 1.85-1.95 (2H, m), 2.39 (3H, s), 2.97 (2H, m), 3.90-4.00 (2H, m), 3.95 (3H, s), 4.16 (1H, m), 8.22 (1H, d, J=3.0), 8.52 (1H, d, J=3.0).

参考例９８

４－（１－ｔ－ブトキシカルボニルピペリジン－４－イルオキシ）－３－カルボキシ－５－メチルニトロベンゼン

４－（１－ｔ－ブトキシカルボニルピペリジン－４－イルオキシ）－３－メトキシカルボニル－５－メチルニトロベンゼン（４．０ｇ）を濃塩酸（４０ｍｌ）に溶解させ、７５℃で７時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、得られた白色固体を、水（２０ｍｌ）及びアセトン（２０ｍｌ）の混合溶媒に溶解させ、氷冷下、炭酸水素ナトリウム（１．９ｇ）及びジ－ｔ－ブチルジカーボネート（２．７ｇ）加えた後、４０℃で２時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで抽出し、抽出液を０．５Ｍ塩酸、水及び飽和食塩水で順次洗浄した後、有機層を無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥させた。ろ過した後、減圧下溶媒を留去し、得られた淡黄色固体にヘキサンを加えた後、ろ取することにより、表記化合物３．６ｇ（収率７９％）を淡黄色固体として得た。

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.47 (9H, s), 1.70-1.85 (2H, m), 1.90-2.05 (2H, m), 2.43 (3H, s), 2.95 (2H, m), 4.00-4.10 (2H, m), 4.26 (1H, m), 8.26 (1H, d, J=3.0), 8.69 (1H, d, J=3.0).

参考例９９

４－（１－ｔ－ブトキシカルボニルピペリジン－４－イルオキシ）－３－カルバモイル－５－メチルニトロベンゼン

４－（１－ｔ－ブトキシカルボニルピペリジン－４－イルオキシ）－３－カルボキシ－５－メチルニトロベンゼン（３．６ｇ）をジクロロメタン（６０ｍｌ）に溶解さ

せ、氷冷下、クロロギ酸イソブチル（１．４ｍｌ）及びトリエチルアミン（１．６ｍｌ）を加え、同温で０．５時間撹拌した後、２８％アンモニア水（０．７ｍｌ）を加え、室温で１．５時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ジクロロメタン／メタノール＝１９／１）で精製することにより、表記化合物３．９ｇ（収率定量的）を黄色油状物質として得た。

^{1}H NMR (500MHz, CDCl$_3$) δ ppm : 1.46 (9H, s), 1.70-1.80 (2H, m), 1.90-2.00 (2H, m), 2.43 (3H, s), 2.79 (2H, m), 4.05-4.15 (2H, m), 4.17 (1H, m), 8.20 (1H, d, J=3.0), 8.66 (1H, d, J=3.0).

参考例１００

４－（１－ｔ－ブトキシカルボニルピペリジン－４－イルオキシ）－３－カルバモイル－５－メチルアニリン

４－（１－ｔ－ブトキシカルボニルピペリジン－４－イルオキシ）－３－カルバモイル－５－メチルニトロベンゼン（３．９ｇ）をメタノール（１００ｍｌ）に溶解させ、パラジウム－炭素触媒（０．５ｇ）を加え、水素雰囲気下、室温で１．５時間撹拌した。反応液をろ過した後、ろ液を減圧下濃縮することにより、表記化合物３．５ｇ（収率９７％）を黒緑色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (500MHz, CDCl$_3$) δ ppm : 1.46 (9H, s), 1.60-1.70 (2H, m), 1.90-2.00 (2H, m), 2.23 (3H, s), 2.71 (2H, m), 3.62 (2H, m), 3.80-3.90 (1H, m), 6.65 (1H, d, J=3.0), 7.11 (1H, d, J=3.0).

参考例１０１

Ｎ－［４－（１－ｔ－ブトキシカルボニルピペリジン－４－イルオキシ）－３－カルバモイル－５－メチルフェニル］スルファモイル酢酸エチル

４－（１－ｔ－ブトキシカルボニルピペリジン－４－イルオキシ）－３－カルバモイル－５－メチルアニリン（３．５ｇ）及びピリジン（１．０ｍｌ）をジクロロメタン（８０ｍｌ）に溶解させ、氷冷下、クロロスルホニル酢酸エチル（１．６ｍｌ）を滴下し、室温で０．５時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラ

ムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ジクロロメタン／メタノール＝１９／１）で精製することにより、表記化合物２．６ｇ（収率５１％）を淡黄色固体として得た。

^{1}H NMR (500MHz, CDCl$_3$) δ ppm : 1.31 (3H, t, J=7.0), 1.46 (9H, s), 1.65-1.75 (2H, m), 1.90-2.00 (2H, m), 2.33 (3H, s), 2.74 (2H, m), 3.90-4.00 (1H, m), 3.97 (2H, s), 4.00-4.15 (2H, m), 4.27 (2H, q, J=7.0), 7.44 (1H, d, J=3.0), 7.72 (1H, d, J=3.0).

参考例１０２

Ｎ－［４－（１－ｔ－ブトキシカルボニルピペリジン－４－イルオキシ）－３－カルバモイル－５－メチルフェニル］－Ｎ－［３－（３－シアノフェニル）－２－（Ｅ）－プロペニル］スルファモイル酢酸エチル

３－（３－シアノフェニル）－２－（Ｅ）－プロペン－１－オール（０．８ｇ）、Ｎ－［４－（１－ｔ－ブトキシカルボニルピペリジン－４－イルオキシ）－３－カルバモイル－５－メチルフェニル］スルファモイル酢酸エチル（２．６ｇ）及びトリフェニルホスフィン（１．７ｇ）を、ジクロロメタン（５０ｍｌ）及びテトラヒドロフラン（５０ｍｌ）の混合溶媒に溶解させ、氷冷下、アゾジカルボン酸ジエチル（１．０ｍｌ）を加え、室温で１．５時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝１／２）で精製することにより、表記化合物３．２ｇ（収率９６％）を黄色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (500MHz, CDCl$_3$) δ ppm : 1.35 (3H, t, J=7.0), 1.46 (9H, s), 1.65-1.75 (2H, m), 1.85-1.95 (2H, m), 2.32 (3H, s), 2.73 (2H, m), 3.95-4.05 (1H, m), 4.00 (2H, s), 4.05-4.15 (2H, m), 4.31 (2H, q, J=7.0), 4.52 (2H, d, J=7.0), 6.22 (1H, dt, J=16.0, 7.0), 6.44 (1H, d, J=16.0), 7.22 (1H, m), 7.40 (1H, m), 7.50-7.60 (3H, m), 7.91 (1H, m).

参考例１０３

２，６－ジフルオロ－４－ニトロフェノール

２，６－ジフルオロフェノール（２．００g）を酢酸（２０ml）に溶解させ、氷冷下、６０％硝酸（１．２０ml）を滴下した後、室温で１時間撹拌した。反応液を氷水中に注いだ後、酢酸エチルを加えて抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄した後、有機層を無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥させた。ろ過した後、減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝３／１～２／１）で精製することにより、表記化合物１．３７g（収率５１％）を淡黄色固体として得た。

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 7.95 (2H, m).

参考例１０４

４－（１－ｔ－ブトキシカルボニルピペリジン－４－イルオキシ）－３，５－ジフルオロニトロベンゼン

１－ｔ－ブトキシカルボニル－４－ヒドロキシピペリジン（１．７３g）、２，６－ジフルオロ－４－ニトロフェノール（１．３７g）及びトリフェニルホスフィン（２．６７g）をジクロロメタン（３０ml）に溶解させ、氷冷下、アゾジカルボン酸ジエチル（１．５７ml）を滴下した後、室温で９時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝６／１）で精製することにより、表記化合物２．１３g（収率７６％）を淡黄色固体として得た。

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.47 (9H, s), 1.77-1.85 (2H, m), 1.89-1.96 (2H, m), 3.35 (2H, m), 3.72 (2H, m), 4.62 (1H, m), 7.87 (2H, m).

参考例１０５

４－（１－ｔ－ブトキシカルボニルピペリジン－４－イルオキシ）－３，５－ジフルオロアニリン

４－（１－ｔ－ブトキシカルボニルピペリジン－４－イルオキシ）－３，５－ジフルオロニトロベンゼン（２．１３g）をエタノール（４０ml）に溶解させ、パラジウム－炭素触媒（０．２０g）を加え、水素雰囲気下、室温で１時間撹拌した。反応

液をろ過した後、ろ液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝２／１）で精製することにより、表記化合物１．７０ｇ（収率８７％）を無色固体として得た。

^{1}H NMR (400MHz, CDCl$_3$) δ ppm : 1.46 (9H, s), 1.72-1.78 (2H, m), 1.83-1.89 (2H, m), 3.23 (2H, m), 3.77 (2H, m), 4.11 (1H, m), 6.21 (2H, m).

参考例１０６

Ｎ－［４－（１－ｔ－ブトキシカルボニルピペリジン－４－イルオキシ）－３，５－ジフルオロフェニル］スルファモイル酢酸エチル

４－（１－ｔ－ブトキシカルボニルピペリジン－４－イルオキシ）－３，５－ジフルオロアニリン（１．７０ｇ）及びピリジン（０．８４ｍｌ）をジクロロメタン（３０ｍｌ）に溶解させ、氷冷下、クロロスルホニル酢酸エチル（０．７６ｍｌ）を滴下し、室温で１．５時間撹拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した後、抽出液を飽和食塩水で洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥させた。ろ過した後、減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝２／１）で精製することにより、表記化合物２．４８ｇ（定量的）を黄色油状物質として得た。

^{1}H NMR (400MHz, CDCl$_3$) δ ppm : 1.34 (3H, t, J=7.0), 1.47 (9H, s), 1.72-1.82 (2H, m), 1.83-1.93 (2H, m), 3.28 (2H, m), 3.75 (2H, m), 3.95 (2H, s), 4.30 (2H, q, J=7.0), 4.31 (1H, m), 6.95 (2H, m).

参考例１０７

Ｎ－［４－（１－ｔ－ブトキシカルボニルピペリジン－４－イルオキシ）－３，５－ジフルオロフェニル］－Ｎ－［３－（３－シアノフェニル）－２－（Ｅ）－プロペニル］スルファモイル酢酸エチル

３－（３－シアノフェニル）－２－（Ｅ）－プロペン－１－オール（０．５２ｇ）、Ｎ－［４－（１－ｔ－ブトキシカルボニルピペリジン－４－イルオキシ）－３，５－ジフルオロフェニル］スルファモイル酢酸エチル（１．５５ｇ）及びトリフェニルホ

スフィン（１．０２g）をジクロロメタン（３０ml）に溶解させ、氷冷下、アゾジカルボン酸ジエチル（０．６０ml）を滴下した後、同温で１時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝２／１）で精製することにより、表記化合物１．８２g（収率９１％）を無色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (400MHz, CDCl$_3$) δ ppm : 1.36 (3H, t, J=7.0), 1.46 (9H, s), 1.72-1.82 (2H, m), 1.83-1.93 (2H, m), 3.29 (2H, m), 3.73 (2H, m), 3.99 (2H, s), 4.31 (2H, q, J=7.0), 4.37 (1H, m), 4.47 (2H, d, J=6.5), 6.20 (1H, dt, J=16.0, 6.5), 6.43 (1H, d, J=16.0), 7.12 (2H, m), 7.41 (1H, t, J=7.5), 7.53 (1H, d, J=7.5), 7.54 (1H, d, J=7.5), 7.57 (1H, s).

参考例１０８

４－（１－ｔ－ブトキシカルボニルピペリジン－４－イルオキシ）－３，５－ジクロロニトロベンゼン

１－ｔ－ブトキシカルボニル－４－ヒドロキシピペリジン（６７７mg）、２，６－ジクロロ－４－ニトロフェノール（７００mg）及びトリフェニルホスフィン（１１５０mg）をジクロロメタン（４０ml）に溶解させ、氷冷下、アゾジカルボン酸ジエチル（０．６７ml）を滴下し、室温で２時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝６／１）で精製することにより、表記化合物９５０mg（収率７２％）を無色固体として得た。

^{1}H NMR (400MHz, CDCl$_3$) δ ppm : 1.48 (9H, s), 1.85-2.00 (4H, m), 3.20 (2H, m), 3.91 (2H, m), 4.59 (1H, m), 8.23 (2H, s).

参考例１０９

４－（１－ｔ－ブトキシカルボニルピペリジン－４－イルオキシ）－３，５－ジクロロアニリン

４－（１－ｔ－ブトキシカルボニルピペリジン－４－イルオキシ）－３，５－ジク

ロロニトロベンゼン（１．９５ｇ）を酢酸（５０ｍｌ）に溶解させ、室温で亜鉛粉末（１１．１０ｇ）を５回に分けて加えた後、５０℃で６時間攪拌した。反応液をろ過し、ろ液を減圧下濃縮した後、残渣に酢酸エチル及び水を加えて抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄した後、有機層を無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥させた。ろ過した後、減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝３／１）で精製することにより、表記化合物１．４０ｇ（収率７８％）を無色固体として得た。

^{1}H NMR (500MHz, CDCl$_3$) δ ppm : 1.47 (9H, s), 1.80-1.95 (4H, m), 3.09 (2H, m), 3.92 (2H, m), 4.22 (1H, m), 6.61 (2H, s).

参考例１１０

N－［４－（１－ｔ－ブトキシカルボニルピペリジン－４－イルオキシ）－３，５－ジクロロフェニル］スルファモイル酢酸エチル

４－（１－ｔ－ブトキシカルボニルピペリジン－４－イルオキシ）－３，５－ジクロロアニリン（１．４０ｇ）及びピリジン（０．６３ｍｌ）をジクロロメタン（３０ｍｌ）に溶解させ、氷冷下、クロロスルホニル酢酸エチル（０．５７ｍｌ）を滴下し、室温で１．５時間攪拌した。反応液に酢酸エチル及び水を加えて抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄した後、有機層を無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥させた。ろ過した後、減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝２／１）で精製することにより、表記化合物１．８９ｇ（収率９５％）を淡黄色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (400MHz, CDCl$_3$) δ ppm : 1.34 (3H, t, J=7.0), 1.47 (9H, s), 1.80-2.00 (4H, m), 3.14 (2H, m), 3.92 (2H, m), 3.96 (2H, s), 4.30 (2H, q, J=7.0), 4.37 (1H, m), 7.33 (2H, s).

参考例１１１

N－［４－（１－ｔ－ブトキシカルボニルピペリジン－４－イルオキシ）－３，５－ジクロロフェニル］－N－［３－（３－シアノフェニル）－２－（Ｅ）－プロペニ

ル］スルファモイル酢酸エチル

３－（３－シアノフェニル）－２－（Ｅ）－プロペン－１－オール（０．５９ｇ）、Ｎ－［４－（１－ｔ－ブトキシカルボニルピペリジン－４－イルオキシ）－３，５－ジクロロフェニル］スルファモイル酢酸エチル（１．８９ｇ）及びトリフェニルホスフィン（１．１６ｇ）をジクロロメタン（３０ｍｌ）に溶解させ、氷冷下、アゾジカルボン酸ジエチル（０．６８ｍｌ）を滴下し、同温で４時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝３／１）で精製することにより、表記化合物２．０６ｇ（収率８６％）を無色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (400MHz, CDCl$_3$) δ ppm : 1.36 (3H, t, J=7.0), 1.47 (9H, s), 1.80-2.00 (4H, m), 3.15 (2H, m), 3.90 (2H, m), 4.00 (2H, s), 4.31 (2H, q, J=7.0), 4.41 (1H, m), 4.47 (2H, d, J=6.5), 6.20 (1H, dt, J=16.0, 6.5), 6.44 (1H, d, J=16.0), 7.42 (1H, t, J=8.0), 7.47 (2H, s), 7.53 (2H, m), 7.58 (1H, s).

参考例１１２

４－（１－ｔ－ブトキシカルボニルピペリジン－４－イルオキシ）－３，５－ジメチルニトロベンゼン

１－ｔ－ブトキシカルボニル－４－ヒドロキシピペリジン（２．４０ｇ）、２，６－ジメチル－４－ニトロフェノール（１．５０ｇ）及びトリフェニルホスフィン（３．０６ｇ）をジクロロメタン（６０ｍｌ）に溶解させ、氷冷下、アゾジカルボン酸ジエチル（１．８０ｍｌ）を滴下し、室温で１９時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝５／１）で精製することにより、表記化合物２．２５ｇ（収率７１％）を無色固体として得た。

^{1}H NMR (500MHz, CDCl$_3$) δ ppm : 1.48 (9H, s), 1.73 (2H, m), 1.93 (2H, m), 2.35 (6H, s), 2.93 (2H, m), 4.00-4.10 (3H, m), 7.92 (2H, s).

参考例１１３

4－（1－t－ブトキシカルボニルピペリジン－4－イルオキシ）－3，5－ジメチルアニリン

4－（1－t－ブトキシカルボニルピペリジン－4－イルオキシ）－3，5－ジメチルニトロベンゼン（2．24g）をエタノール（30ml）及びテトラヒドロフラン（10ml）の混合溶媒に溶解させ、パラジウム－炭素触媒（0．20g）を加え、水素雰囲気下、室温で1時間攪拌した。反応液をろ過した後、ろ液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝2／1）で精製することにより、表記化合物1．94g（収率95％）を淡桃色固体として得た。

^{1}H NMR (500MHz, CDCl$_3$) δ ppm : 1.47 (9H, s), 1.66 (2H, m), 1.92 (2H, m), 2.19 (6H, s), 2.86 (2H, m), 3.79 (1H, m), 4.02 (2H, m), 6.36 (2H, s).

参考例114

N－［4－（1－t－ブトキシカルボニルピペリジン－4－イルオキシ）－3，5－ジメチルフェニル］スルファモイル酢酸エチル

4－（1－t－ブトキシカルボニルピペリジン－4－イルオキシ）－3，5－ジメチルアニリン（1．94g）及びピリジン（0．98ml）をジクロロメタン（30ml）に溶解させ、氷冷下、クロロスルホニル酢酸エチル（0．97ml）を滴下し、室温で14時間攪拌した。反応液に酢酸エチル及び水を加えて抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄した後、有機層を無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥させた。ろ過した後、ろ液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝2／1）で精製することにより、表記化合物2．00g（収率70％）を淡黄色固体として得た。

^{1}H NMR (400MHz, CDCl$_3$) δ ppm : 1.33 (3H, t, J=7.0), 1.47 (9H, s), 1.69 (2H, m), 1.91 (2H, m), 2.26 (6H, s), 2.89 (2H, m), 3.90 (1H, m), 3.93 (2H, s), 4.03 (2H, m), 4.29 (2H, q, J=7.0), 6.98 (2H, s).

参考例115

N－［4－（1－t－ブトキシカルボニルピペリジン－4－イルオキシ）－3，5－ジメチルフェニル］－N－［3－（3－シアノフェニル）－2－（E）－プロペニル］スルファモイル酢酸エチル

3－（3－シアノフェニル）－2－（E）－プロペン－1－オール（0．55g）、N－［4－（1－t－ブトキシカルボニルピペリジン－4－イルオキシ）－3，5－ジメチルフェニル］スルファモイル酢酸エチル（1．50g）及びトリフェニルホスフィン（1．08g）をジクロロメタン（20ml）に溶解させ、氷冷下、アゾジカルボン酸ジエチル（0．63ml）を滴下し、同温で1．5時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝2／1）で精製することにより、表記化合物1．75g（収率90％）を無色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (400MHz, CDCl$_3$) δ ppm : 1.36 (3H, t, J=7.0), 1.47 (9H, s), 1.70 (2H, m), 1.91 (2H, m), 2.26 (6H, s), 2.90 (2H, m), 3.93 (1H, m), 3.99 (2H, s), 4.00 (2H, m), 4.30 (2H, q, J=7.0), 4.47 (2H, d, J=6.5), 6.23 (1H, dt, J=16.0, 6.5), 6.42 (1H, d, J=16.0), 7.11 (2H, s), 7.40 (1H, t, J=8.0), 7.52 (2H, m), 7.56 (1H, s).

参考例116

4－［N－［4－（1－t－ブトキシカルボニルピペリジン－4－イルオキシ）フェニル］－N－［3－（3－シアノフェニル）－2－（E）－プロペニル］アミノ］酪酸エチル

3－［3－［N－［4－（1－t－ブトキシカルボニルピペリジン－4－イルオキシ）フェニルアミノ］－1－（E）－プロペニル］ベンゾニトリル（2．00g）をN，N－ジメチルホルムアミド（40ml）に溶解させ、炭酸カリウム（6．50g）及びブロモ酪酸エチル（5．00ml）を5回に分けて加え、140℃で16時間撹拌した。反応液に水を加えた後、酢酸エチルで抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄した後、有機層を無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥させた。ろ過した後、減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝2／1）で精製することにより、表記化合物1．20g（収率48％）を黄

色油状物質として得た。

^{1}H NMR (400MHz, CDCl$_3$) δ ppm : 1.25 (3H, t, J=7.0), 1.46 (9H, s), 1.65-1.75 (2H, m), 1.80-2.00 (4H, m), 2.36 (2H, t, J=7.0), 3.20-3.35 (4H, m), 3.65-3.75 (2H, m), 4.02 (2H, d, J=5.0), 4.13 (2H, q, J=7.0), 4.27 (1H, m), 6.29 (1H, dt, J=16.0, 5.0), 6.47 (1H, d, J=16.0), 6.70 (2H, d, J=9.0), 6.84 (2H, d, J=9.0), 7.39 (1H, t, J=8.0), 7.49 (1H, d, J=8.0), 7.54 (1H, d, J=8.0), 7.61 (1H, s).

参考例１１７

３－（３－シアノフェニル）－２－フルオロ－２－（Ｚ）－プロペン－１－オール

ジャーナル・オブ・オーガノメタリック・ケミストリー，第３３２巻，第1頁（１９８７）[J. Organomet. Chem., 332, 1 (1987)]に記載の方法に従い合成された２－ジエチルホスホノ－２－フルオロ酢酸（４．３５ｇ）を、テトラヒドロフラン（９０ｍｌ）に溶解させ、－７８℃で攪拌下、１．６Mブチルリチウムヘキサン溶液（２８ｍｌ）を滴下し、同温で１時間攪拌した。反応液に３－シアノベンズアルデヒド（２．６６ｇ）のテトラヒドロフラン（１０ｍｌ）溶液を１０分間で滴下し、－７８℃で３時間攪拌した後、０℃に昇温させた。反応液に水（４０ｍｌ）を加えた後、水層を分離させ、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で２回抽出した。全ての水層を合わせた後、濃塩酸を用いて溶液のｐＨを４に調整し、ｔ－ブチルメチルエーテルで５回抽出した後、抽出液を無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥させた。ろ過した後、ろ液を減圧下濃縮することにより、中間体化合物（３．４７ｇ）を白色固体として得た。

次いで、得られた中間体化合物（１．１５ｇ）及びトリエチルアミン（０．９２ｍｌ）をジクロロメタン（１０ｍｌ）に溶解させ、氷冷攪拌下、クロロ炭酸エチル（０．６３ｍｌ）を加え、室温で１５分間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、残渣に酢酸エチル（１０ｍｌ）を加え不溶物をろ去した後、ろ液を減圧下濃縮した。残渣をテトラヒドロフラン（１０ｍｌ）に溶解させ、氷冷攪拌下、水素化ホウ素ナトリウム水溶液（０．４５ｇを水５ｍｌに溶解）を加え、室温で１８時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた後、ｔ－ブチルメチルエーテルで３回抽出し、抽出液を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、有機層を無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥させ

た。ろ過した後、減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝３／２）で精製することにより、表記化合物０．３３ｇ（収率３１％）を無色固体として得た。

^{1}H NMR (500MHz, CDCl$_3$) δ ppm :4.32 (2H, dd, J=12.5, 5.5), 5.82 (1H, d, J=37.5), 7.45 (1H, t, J=8.0), 7.53 (1H, d, J=8.0), 7.70 (1H, d, J=8.0), 7.81 (1H, s).

参考例１１８

Ｎ－［４－（１－ｔ－ブトキシカルボニルピペリジン－４－イルオキシ）フェニル］－Ｎ－［３－（３－シアノフェニル）－２－フルオロ－２－（Ｚ）－プロペニル］スルファモイル酢酸エチル

３－（３－シアノフェニル）－２－フルオロ－２－（Ｚ）－プロペン－１－オール（０．４５ｇ）、Ｎ－［４－（１－ｔ－ブトキシカルボニルピペリジン－４－イルオキシ）フェニル］スルファモイル酢酸エチル（１．１２ｇ）及びトリフェニルホスフィン（０．８０ｇ）をジクロロメタン（２０ｍｌ）に溶解させ、氷冷下、アゾジカルボン酸ジエチル（０．４８ｍｌ）を滴下し、同温で２時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ジクロロメタン／酢酸エチル＝１５／１）で精製することにより、表記化合物１．４０ｇ（収率９２％）を無色油状物質として得た。

^{1}H NMR (400MHz, CDCl$_3$) δ ppm : 1.35 (3H, t, J=7.0), 1.47 (9H, s), 1.74 (2H, m), 1.90 (2H, m), 3.34 (2H, m), 3.68 (2H, m), 4.00 (2H, s), 4.30 (2H, q, J=7.0), 4.46 (1H, m), 4.54 (2H, d, J=15.0), 5.62 (1H, d, J=36.5), 6.92 (2H, d, J=9.5), 7.42 (3H, m), 7.51 (1H, d, J=7.0), 7.63 (1H, d, J=8.0), 7.71 (1H, s).

参考例１１９

２－ヒドロキシイソフタル酸

２－メトキシイソフタル酸（１．０ｇ）を５５％ヨウ化水素酸（１０ｍｌ）に溶解させ、８０℃で１時間撹拌した。反応液を氷水に加え、析出した沈殿物をろ取するこ

とにより、表記化合物０．９ｇ（収率９５％）を淡黄色固体として得た。

^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 6.93 (1H, t, J=8.0), 7.96 (2H, d, J=8.0).

参考例１２０

２－ヒドロキシイソフタル酸ジメチル

２－ヒドロキシイソフタル酸（１．９ｇ）をメタノール（２０ｍｌ）に溶解させ、氷冷下、塩化チオニル（１．５ｍｌ）を加え、７０℃で４時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮することにより、表記化合物１．５ｇ（６８％）を白色固体として得た。

^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 3.96 (6H, s), 6.94 (1H, t, J=8.0), 8.06 (2H, d, J=8.0).

参考例１２１

２－ヒドロキシ－５－ニトロイソフタル酸ジメチル

２－ヒドロキシイソフタル酸ジメチル（１．５ｇ）を、６９％硝酸（５ｍｌ）及び濃硫酸（５ｍｌ）の混合液に加え、氷冷下、０．５時間攪拌した。反応液を氷水に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、抽出液を水及び飽和食塩水で順次洗浄した後、有機層を無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥させた。ろ過した後、減圧下溶媒を留去し、得られた黄色固体をヘキサンを加えてろ取することにより、表記化合物１．６ｇ（収率８９％）を黄色固体として得た。

^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 4.03 (6H, s), 8.94 (2H, s).

参考例１２２

２－（１－ｔ－ブトキシカルボニルピペリジン－４－イルオキシ）－５－ニトロイソフタル酸ジメチル

１－ｔ－ブトキシカルボニル－４－ヒドロキシピペリジン（２．６ｇ）、２－ヒドロキシ－５－ニトロイソフタル酸ジメチル（１．６ｇ）及びトリフェニルホスフィン（４．４ｇ）をジクロロメタン（４０ｍｌ）及びテトラヒドロフラン（２０ｍｌ）の

混合溶媒に溶解させ、アゾジカルボン酸ジエチル（２．６ｍｌ）を加え、室温で４時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ジクロロメタン／酢酸エチル＝１９／１）で精製し、得られた黄色固体をヘキサン及び酢酸エチル（４／１）を加えてろ取することにより、表記化合物２．２ｇ（収率７８％）を白色固体として得た。

^{1}H NMR (400MHz, CDCl$_3$) δ ppm : 1.46 (9H, s), 1.70-1.80 (2H, m), 1.85-1.95 (2H, m), 3.05 (2H, m), 3.80-3.95 (2H, m), 3.97 (6H, s), 4.29 (1H, m), 8.74 (2H, s).

参考例１２３

2－（1－t－ブトキシカルボニルピペリジン－4－イルオキシ）－5－ニトロイソフタル酸

２－（１－ｔ－ブトキシカルボニルピペリジン－４－イルオキシ）－５－ニトロイソフタル酸ジメチル（１０．７ｇ）を濃塩酸（１００ｍｌ）に溶解させ、８０℃で１０時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣にヘキサンを加え、白色固体をろ取した。次いで、得られた固体を水（５０ｍｌ）及びアセトン（５０ｍｌ）の混合溶媒に溶解させ、室温で炭酸水素ナトリウム（４．６ｇ）及びジ－ｔ－ブチルジカーボネート（５．９ｇ）加え、４０℃で１時間撹拌した。反応液を酢酸エチルで抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄した後、有機層を無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥させた。ろ過した後、減圧下溶媒を留去し、残渣にヘキサンを加えた後、ろ取することにより、表記化合物４．１ｇ（収率４０％）を淡黄色固体として得た。

^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d$_6$) δ ppm : 1.40 (9H, s), 1.55-1.65 (2H, m), 1.75-1.85 (2H, m), 3.05-3.15 (2H, m), 3.55-3.65 (2H, m), 4.40 (1H, m), 8.54 (2H, s).

参考例１２４

4－（1－t－ブトキシカルボニルピペリジン－4－イルオキシ）－3，5－ジカルバモイルニトロベンゼン

２－（１－ｔ－ブトキシカルボニルピペリジン－４－イルオキシ）－５－ニトロイソフタル酸（４．６ｇ）をジクロロメタン（１５０ｍｌ）に溶解させ、氷冷下、クロロギ酸イソブチル（４．３ｍｌ）及びトリエチルアミン（４．８ｍｌ）を加え、同温で０．５時間攪拌した後、２８％アンモニア水（１．９ｍｌ）を加え、さらに室温で１時間攪拌した。析出した沈殿物をろ取することにより、表記化合物３．０ｇ（収率６４％）を淡黄色固体として得た。

^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.40 (9H, s), 1.60-1.70 (2H, m), 1.75-1.85 (2H, m), 3.05-3.15 (2H, m), 3.55-3.65 (2H, m), 4.48 (1H, m), 8.31 (2H, s).

参考例１２５

４－（１－ｔ－ブトキシカルボニルピペリジン－４－イルオキシ）－３，５－ジカルバモイルアニリン

４－（１－ｔ－ブトキシカルボニルピペリジン－４－イルオキシ）－３，５－ジカルバモイルニトロベンゼン（３．０ｇ）をメタノール（６０ｍｌ）に溶解させ、パラジウム－炭素触媒（０．３ｇ）を加え、水素雰囲気下、室温で１時間攪拌した。反応液をろ過した後、ろ液を減圧下濃縮することにより、表記化合物２．８ｇ（収率定量的）を黄色固体として得た。

^{1}H NMR (500MHz, CDCl$_3$) δ ppm : 1.45 (9H, s), 1.55-1.70 (2H, m), 1.85-2.00 (2H, m), 2.67 (2H, m), 3.80-3.90 (2H, m), 4.02 (1H, m), 7.34 (2H, s).

参考例１２６

Ｎ－［４－（１－ｔ－ブトキシカルボニルピペリジン－４－イルオキシ）－３，５－ジカルバモイルフェニル］スルファモイル酢酸エチル

４－（１－ｔ－ブトキシカルボニルピペリジン－４－イルオキシ）－３，５－ジカルバモイルアニリン（２．８ｇ）をジクロロメタン（８０ｍｌ）に溶解させ、ピリジン（１．４ｍｌ）を加えた後、氷冷下、クロロスルホニル酢酸エチル（２．４ｍｌ）を滴下し、室温で２時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラム

クロマトグラフィー（溶出溶媒：ジクロロメタン／メタノール＝４／１）で精製することにより、表記化合物０．９ｇ（収率２３％）を淡黄色固体として得た。

^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.18 (3H, t, J=7.0), 1.40 (9H, s), 1.50-1.60 (2H, m), 1.75-1.85 (2H, m), 2.90-3.00 (2H, m), 3.30 (2H, s), 3.65-3.75 (2H, m), 4.10 (2H, q, J=7.0), 4.15-4.20 (1H, m), 7.43 (2H, s).

参考例１２７

N－［４－（１－ｔ－ブトキシカルボニルピペリジン－４－イルオキシ）－３，５－ジカルバモイルフェニル］－N－［３－（３－シアノフェニル）－２－（Ｅ）－プロペニル］スルファモイル酢酸エチル

３－（３－シアノフェニル）－２－（Ｅ）－プロペン－１－オール（０．９ｇ）、N－［４－（１－ｔ－ブトキシカルボニルピペリジン－４－イルオキシ）－３，５－ジカルバモイルフェニル］スルファモイル酢酸エチル（０．９ｇ）及びトリフェニルホスフィン（１．８ｇ）をジクロロメタン（３０ｍｌ）及びテトラヒドロフラン（３０ｍｌ）の混合溶媒に溶解させ、氷冷下、アゾジカルボン酸ジエチル（１．１ｍｌ）を加え、室温で１時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ジクロロメタン／酢酸エチル＝１／２）で精製することにより、表記化合物０．８ｇ（収率７３％）を黄色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (500MHz, CDCl$_3$) δ ppm : 1.26 (3H, t, J=7.0), 1.45 (9H, s), 1.60-1.75 (2H, m), 1.85-2.00 (2H, m), 2.60-2.75 (2H, m), 4.00-4.15 (2H, m), 4.03 (2H, s), 4.15-4.25 (1H, m), 4.31 (2H, q, J=7.0), 4.55 (2H, d, J=7.0), 6.22 (1H, dt, J=16.0, 7.0), 6.46 (1H, d, J=16.0), 7.35-7.45 (2H, m), 7.50-7.60 (3H, m), 8.16 (1H, m).

参考例１２８

４－メチル－５－ニトロサリチル酸メチル

４－メチルサリチル酸（３．５ｇ）をメタノール（８ｍｌ）及びベンゼン（３２ｍｌ）の混合溶媒に溶解させ、氷冷下、２．０Ｍトリメチルシリルジアゾメタンヘキサ

ン溶液（１５．０ｍｌ）を加え、室温で０．５時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮し、得られた黄色油状物質を、氷冷下、６９％硝酸（２０ｍｌ）に加え、同温で２時間撹拌した。反応液を氷水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した後、抽出液を水及び飽和食塩水で順次洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥させた。ろ過した後、減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝４／１）で精製することにより、表記化合物１．３ｇ（収率２１％）を淡黄色固体として得た。

^{1}H NMR (500MHz, CDCl$_3$) δ ppm : 2.66 (3H, s), 4.01 (3H, s), 6.92 (1H, s), 8.66 (1H, s).

参考例１２９

４－（１－ｔ－ブトキシカルボニルピペリジン－４－イルオキシ）－５－メトキシカルボニル－２－メチルニトロベンゼン

１－ｔ－ブトキシカルボニル－４－ヒドロキシピペリジン（５．４ｇ）、４－メチル－５－ニトロサリチル酸メチル（２．８ｇ）及びトリフェニルホスフィン（９．０ｇ）をジクロロメタン（１００ｍｌ）に溶解させ、アゾジカルボン酸ジエチル（５．４ｍｌ）を加え、室温で９時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝４／１）で精製することにより、表記化合物４．９ｇ（収率９３％）を黄色油状物質として得た。

^{1}H NMR (400MHz, CDCl$_3$) δ ppm : 1.47 (9H, s), 1.85-1.95 (4H, m), 2.68 (3H, s), 3.50-3.65 (4H, m), 3.91 (3H, s), 4.78 (1H, m), 6.84 (1H, s), 8.63 (1H, s).

参考例１３０

４－（１－ｔ－ブトキシカルボニルピペリジン－４－イルオキシ）－５－カルボキシ－２－メチルニトロベンゼン

４－（１－ｔ－ブトキシカルボニルピペリジン－４－イルオキシ）－５－メトキシカルボニル－２－メチルニトロベンゼン（４．９ｇ）を濃塩酸（１００ｍｌ）に溶解させ、８０℃で５時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮し、得られた白色固体を、水（3

０ｍｌ）及びアセトン（３０ｍｌ）の混合溶媒に溶解させ、室温で、炭酸水素ナトリウム（２．３ｇ）及びジ－ｔ－ブチルジカーボネート（３．３ｇ）加え、４０℃で１時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄した後、有機層を無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥させた。ろ過した後、減圧下溶媒を留去することにより、表記化合物４．８ｇ（収率定量的）を黄色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.48 (9H, s), 1.85-1.95 (2H, m), 2.05-2.15 (2H, m), 2.71 (3H, s), 3.35-3.45 (2H, m), 3.70-3.80 (2H, m), 4.85 (1H, m), 6.93 (1H, s), 8.84 (1H, s).

参考例１３１

4－（1－ｔ－ブトキシカルボニルピペリジン－4－イルオキシ）－5－カルバモイル－2－メチルニトロベンゼン

４－（１－ｔ－ブトキシカルボニルピペリジン－４－イルオキシ）－５－カルボキシ－２－メチルニトロベンゼン（４．８ｇ）をジクロロメタン（１００ｍｌ）に溶解させ、氷冷下、クロロギ酸イソブチル（１．７ｍｌ）及びトリエチルアミン（１．８ｍｌ）を加え、同温で１時間攪拌した後、２８％アンモニア水（０．８ｍｌ）を加え、さらに２時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ジクロロメタン／メタノール＝１９／１）で精製することにより、表記化合物４．７ｇ（収率９７％）を白色固体として得た。

^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.41 (9H, s), 1.75-1.85 (2H, m), 1.90-2.00 (2H, m), 2.61 (3H, s), 3.20-3.30 (2H, m), 3.60-3.70 (2H, m), 4.93 (1H, m), 7.35 (1H, s), 8.42 (1H, s).

参考例１３２

４－（１－ｔ－ブトキシカルボニルピペリジン－４－イルオキシ）－５－カルバモイル－２－メチルアニリン

４－（１－ｔ－ブトキシカルボニルピペリジン－４－イルオキシ）－５－カルバモイル－２－メチルニトロベンゼン（４．７ｇ）をメタノール（１２０ｍｌ）に溶解さ

せ、パラジウムー炭素触媒（０．５ｇ）を加え、水素雰囲気下、室温で２時間撹拌した。反応液をろ過した後、ろ液を減圧下濃縮することにより、表記化合物４．０ｇ（収率９３％）を黄色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (500MHz, CDCl$_3$) δ ppm : 1.47 (9H, s), 1.65-1.75 (2H, m), 1.95-2.05 (2H, m), 2.20 (3H, s), 3.18 (2H, m), 3.75-3.85 (2H, m), 4.45 (1H, m), 6.74 (1H, s), 7.47 (1H, s).

参考例１３３

Ｎ－［４－（１－ｔ－ブトキシカルボニルピペリジン－４－イルオキシ）－５－カルバモイル－２－メチルフェニル］スルファモイル酢酸エチル

４－（１－ｔ－ブトキシカルボニルピペリジン－４－イルオキシ）－５－カルバモイル－２－メチルアニリン（４．０ｇ）をジクロロメタン（６０ｍｌ）に溶解させ、ピリジン（１．２ｍｌ）を加えた後、氷冷下、クロロスルホニル酢酸エチル（１．９ｍｌ）を滴下し、室温で０．５時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ジクロロメタン／メタノール＝１９／１）で精製することにより、表記化合物２．８ｇ（収率４８％）を淡黄色固体として得た。

^{1}H NMR (500MHz, CDCl$_3$) δ ppm : 1.35 (3H, t, J=7.0), 1.48 (9H, s), 1.75-1.85 (2H, m), 2.00-2.10 (2H, m), 2.49 (3H, s), 3.29 (2H, m), 3.75-3.85 (2H, m), 4.06 (2H, s), 4.33 (2H, q, J=7.0), 4.66 (1H, m), 6.90 (1H, s), 8.16 (1H, s).

参考例１３４

Ｎ－［４－（１－ｔ－ブトキシカルボニルピペリジン－４－イルオキシ）－５－カルバモイル－２－メチルフェニル］－Ｎ－［３－（３－シアノフェニル）－２－（Ｅ）－プロペニル］スルファモイル酢酸エチル

３－（３－シアノフェニル）－２－（Ｅ）－プロペン－１－オール（０．９ｇ）、Ｎ－［４－（１－ｔ－ブトキシカルボニルピペリジン－４－イルオキシ）－５－カルバモイル－２－メチルフェニル］スルファモイル酢酸エチル（２．８ｇ）及びトリフェニルホスフィン（２．０ｇ）をジクロロメタン（１００ｍｌ）に溶解させ、氷冷下、

アゾジカルボン酸ジエチル（１．２ｍｌ）を加え、室温で３時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝１／４）で精製することにより、表記化合物２．１ｇ（収率５８％）を黄色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.37 (3H, t, J=7.0), 1.47 (9H, s), 1.75-1.85 (2H, m), 2.00-2.10 (2H, m), 2.41 (3H, s), 3.25-3.35 (2H, m), 3.75-3.85 (2H, m), 4.02 (1H, d, J=14.0), 4.16 (1H, d, J=14.0), 4.20-4.25 (1H, m), 4.30-4.40 (2H, m), 4.65-4.75 (2H, m), 6.20-6.30 (1H, m), 6.35 (1H, d, J=16.0), 6.88 (1H, s), 7.41 (1H, m), 7.50-7.55 (3H, m), 8.30 (1H, s).

参考例１３５

３－（５－シアノ－２－メチルフェニル）－２－（Ｅ）－プロペン－１－オール

１－ｔ－ブチルジメチルシロキシ－２－プロピン（２．４５ｇ）にカテコールボラン（１．５ｍｌ）を加え、６０℃で４時間攪拌した。反応液を室温まで冷却させた後、トルエン（４０ｍｌ）で希釈し、３－ブロモ－４－メチルベンゾニトリル（２．０２ｇ）、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム錯体（０．５８ｇ）及びナトリウムエトキシド２０％エタノール溶液（５．０ｍｌ）を加え、９０℃で４時間攪拌した。反応液に水を加えた後、酢酸エチルで抽出し、抽出液を１Ｍ水酸化ナトリウム水溶液、水及び飽和食塩水で順次洗浄した後、有機層を無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥させた。減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝８／１）にて精製することにより、中間体化合物（２．２３ｇ）を得た。

次いで、得られた中間体化合物をテトラヒドロフラン（６０ｍｌ）に溶解させ、氷冷下、１Ｍ弗化テトラブチルアンモニウム／テトラヒドロフラン溶液（１２ｍｌ）を加えた後、同温で１時間攪拌した。反応液に水を加えた後、ｔ－ブチルメチルエーテルで抽出し、抽出液を水及び飽和食塩水で順次洗浄した後、有機層を無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥させた。減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝３／２）にて精製することにより、表

記化合物０．６４ｇ（収率２工程３６％）を無色固体として得た。

^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 2.41 (3H, s), 4.39 (2H, bs), 6.30 (1H, dt, J=16.0, 5.5), 6.80 (1H, d, J=16.0), 7.25 (1H, d, J=8.0), 7.43 (1H, dd, J=8.0, 2.0), 7.70 (1H, d, J=2.0).

参考例１３６

N－［４－（１－ｔ－ブトキシカルボニルピペリジン－４－イルオキシ）フェニル］－N－［３－（５－シアノ－２－メチルフェニル）－２－（Ｅ）－プロペニル］スルファモイル酢酸エチル

３－（５－シアノ－２－メチルフェニル）－２－（Ｅ）－プロペン－１－オール（０．６４ｇ）、N－［４－（１－ｔ－ブトキシカルボニルピペリジン－４－イルオキシ）フェニル］スルファモイル酢酸エチル（１．６２ｇ）及びトリフェニルホスフィン（１．１６ｇ）をジクロロメタン（３０ｍｌ）に溶解させ、氷冷下、アゾジカルボン酸ジエチル（０．７０ｍｌ）を滴下した後、同温で２時間撹拌した。反応液を濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ジクロロメタン／酢酸エチル＝１２／１）で精製することにより、表記化合物２．０３ｇ（収率９２％）を無色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.36 (3H, t, J=7.0), 1.47 (9H, s), 1.75 (2H, m), 1.91 (2H, m), 2.25 (3H, s), 3.43 (2H, m), 3.69 (2H, m), 3.98 (2H, s), 4.31 (2H, q, J=7.0), 4.47 (1H, m), 4.49 (2H, d, J=6.5), 6.05 (1H, dt, J=15.5, 6.5), 6.56 (1H, d, J=15.5), 6.92 (2H, d, J=10.0), 7.19 (1H, d, J=7.5), 7.40 (3H, m), 7.55 (1H, s).

参考例１３７

３－（５－シアノ－２－フルオロフェニル）－２－（Ｅ）－プロペン－１－オール

１－ｔ－ブチルジメチルシロキシ－２－プロピン（１．７０ｇ）にカテコールボラン（１．０７ｍｌ）を加え、６０℃で３時間撹拌した。反応液を室温まで冷却させた後、トルエン（２０ｍｌ）で希釈し、３－ブロモ－４－フルオロベンゾニトリル（１．４０ｇ）、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム錯体（０．４１ｇ）及

びナトリウムエトキシド２０％エタノール溶液（３．４ｍｌ）を加えた後、１００℃で６時間攪拌した。反応液に１Ｍ水酸化ナトリウム水溶液を加えた後、エーテル抽出し、抽出液を１Ｍ水酸化ナトリウム水溶液、水及び飽和食塩水で順次洗浄した後、有機層を無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥させた。減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝１０／１）にて精製することにより、中間体化合物（１．２９ｇ）を得た。

次いで、得られた中間体化合物をテトラヒドロフラン（１０ｍｌ）に溶解させ、氷冷下、１Ｍフッ化テトラブチルアンモニウム／テトラヒドロフラン溶液（５．３０ｍｌ）を加えた後、同温で１．５時間攪拌した。反応液に水を加えた後、酢酸エチルで抽出し、抽出液を水及び食塩水で順次洗浄した後、有機層を無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥させた。反応液を濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝１／１）にて精製することにより、表記化合物０．４６ｇ（収率２工程３７％）を無色固体として得た。

^{1}H NMR (400MHz, CDCl$_3$) δ ppm : 4.40 (2H, m), 6.52 (1H, dt, J=16.5, 5.0), 6.75 (1H, d, J=16.5), 7.16 (1H, dd, J=10.0, 8.5), 7.53 (1H, ddd, J=8.5, 5.0, 2.0), 7.70 (1H, dd, J=7.0, 2.0).

参考例１３８

Ｎ－［４－（１－ｔ－ブトキシカルボニルピペリジン－４－イルオキシ）フェニル］－Ｎ－［３－（５－シアノ－２－フルオロフェニル）－２－（Ｅ）－プロペニル］エタンスルホンアミド

３－（５－シアノ－２－フルオロフェニル）－２－（Ｅ）－プロペン－１－オール（０．７２ｇ）、Ｎ－［４－（１－ｔ－ブトキシカルボニルピペリジン－４－イルオキシ）フェニル］エタンスルホンアミド（１．６３ｇ）及びトリフェニルホスフィン（１．３７ｇ）をジクロロメタン（４０ｍｌ）に溶解させ、氷冷下、アゾジカルボン酸ジエチル（０．８３ｍｌ）を滴下した後、室温で２時間攪拌した。反応液を濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ジクロロメタン／酢酸エチル＝１０／１）で精製することにより、表記化合物２．００ｇ（収率９１％）

を無色油状物質として得た。

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.42 (3H, t, J=7.5), 1.47 (9H, s), 1.74 (2H, m), 1.90 (2H, m), 3.06 (2H, q, J=7.5), 3.33 (2H, m), 3.68 (2H, m), 4.45 (3H, m), 6.34 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.54 (1H, d, J=16.0), 6.90 (2H, d, J=9.0), 7.12 (1H, dd, J=10.5, 9.0), 7.27 (2H, d, J=9.0), 7.51 (1H, ddd, J=9.0, 5.0, 2.0), 7.68 (1H, dd, J=6.5, 2.0).

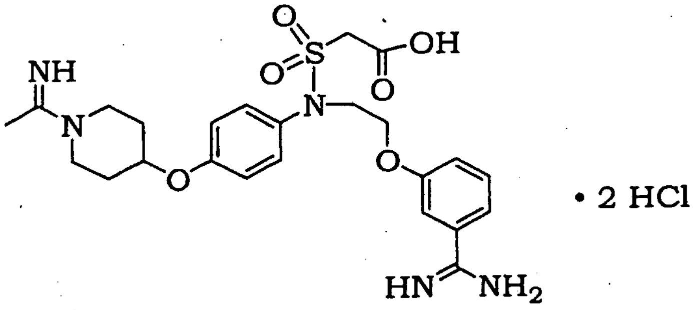
試験例 1

抗ファクターXa 活性の測定

抗ファクターXa 活性の測定は、Hara らの方法［トロンボシス・アンド・ヘモスタシス，第７１巻，第３１４頁（１９９４年）[Thromb. Haemost., 71, 314 (1994)]］を一部改変して行った。０．９％塩化ナトリウム、０．４mM の発色基質 S-2222（第一化学薬品）および被検化合物を含む５０mM の Tris 塩酸緩衝液（ｐＨ８．４）を混和し、０．２５unit/ml のヒトファクターＸａ（コスモバイオ）を添加することにより反応を開始した。コントロール群においては、被験化合物の代わりに蒸留水を緩衝液に加えた。反応溶液（総容量０．１ml）は、室温で５分間インキュベーションした。４０５nm の吸光度を９６ウェルマイクロプレートリーダー（モデル５５０、バイオラッド）で持続的に測定し、５分間の吸光度の増加をファクターＸａ活性の指標として算出した。被験化合物の抗ファクターＸａ活性を評価するために、被験化合物がファクターＸａ活性を５０％阻害する濃度（IC_{50}値）を求めた。

その結果、本発明の前記一般式（Ｉ）を有するベンズアミジン誘導体が、優れた活性化血液凝固第Ｘ因子阻害作用を有することがわかった。IC_{50}が１０nM 以下の化合物を、表２に示す。尚、表中、化合物Ａは、ＷＯ９８／３１６６１（ＥＰ９７６７２２）に記載の、Ｎ－［４－［１－アセトイミドイル－４－ピペリジルオキシ］フェニル］－Ｎ－［２－（３－アミジノフェノキシ）エチル］スルファモイル酢酸の２塩酸塩を示す。

369



[表２]

実施例化合物番号	ファクターXa 阻害活性 [IC_{50} (nM)]
実施例３	８．６
実施例４	６．４
実施例８	４．５
実施例９	７．４
実施例１０	４．６
実施例１１	８．１
実施例２２	８．３
実施例２３	８．３
実施例２８	９．０
実施例２９	９．０
実施例３１	１０．０
実施例３４	１０．０
実施例３６	７．１
実施例３８	８．７
実施例４１	７．５
実施例４６	６．８
実施例４７	３．７
実施例４９	９．８

実施例５４	４．６
実施例５５	５．０
実施例５６	１０．０
実施例５７	９．３
化合物Ａ	１３０

試験例２

抗トリプシン活性の測定

抗トリプシン活性の測定は、Taniuchiらの方法［トロンボシス・アンド・ヘモスタシス，第７９巻，第５４３頁（１９９８年）[Thromb. Haemost., 79, 543 (1998)]］を一部改変して行った。０．９％塩化ナトリウムを含む５０mM Ｔｒｉｓ塩酸緩衝液８５μl（ｐＨ８．４）、５μlの発色基質Ｓ－２２２２（終濃度０．４mM、第一化学薬品）、および被検化合物５μlを混和し、５μlのウシ・トリプシン（終濃度０．２５μg-protein/ml、シグマ）を添加することにより反応を開始した。コントロール群においては、被検化合物の代わりに蒸留水を緩衝液に添加した。反応溶液（総容量０．１ml）は室温でインキュベーションした。４０５nmの吸光度を９６ウェルマイクロプレートリーダー（モデル５５０、バイオラッド）にて連続測定して、５分間の吸光度の増加をトリプシン活性の指標として算出した。被検化合物の抗トリプシン活性を評価するために、被検化合物がトリプシン活性を５０％抑制するに要する濃度（ＩＣ$_{50}$値）を求めた。結果を表３に示す。

［表３］

実施例化合物番号	抗トリプシン活性[IC$_{50}$ (nM)]
実施例９	５２０
実施例１１	８４０

製剤例１

ハードカプセル剤

ピペリジン－４－イル基を示す。］を有するベンズアミジン誘導体或いはそれらの薬理上許容される塩。

２．　請求の範囲第１項に於いて、R^1が、水素原子、弗素原子、塩素原子、臭素原子、C_1-C_4アルキル基又は水酸基であるベンズアミジン誘導体或いはそれらの薬理上許容される塩。

３．　請求の範囲第１項に於いて、R^1が、水素原子、弗素原子、塩素原子、メチル基、エチル基又は水酸基であるベンズアミジン誘導体或いはそれらの薬理上許容される塩。

４．　請求の範囲第１項に於いて、R^1が、水素原子、弗素原子、メチル基又は水酸基であるベンズアミジン誘導体或いはそれらの薬理上許容される塩。

５．　請求の範囲第１項に於いて、R^1が、水素原子又は水酸基であるベンズアミジン誘導体或いはそれらの薬理上許容される塩。

６．　請求の範囲第１項乃至第５項より選択される一の請求の範囲に於いて、R^2が、水素原子、弗素原子、塩素原子、臭素原子又はC_1-C_4アルキル基であるベンズアミジン誘導体或いはそれらの薬理上許容される塩。

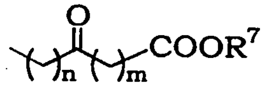
７．　請求の範囲第１項乃至第５項より選択される一の請求の範囲に於いて、R^2が、水素原子、弗素原子、塩素原子、メチル基又はエチル基であるベンズアミジン誘導体或いはそれらの薬理上許容される塩。

８．　請求の範囲第１項乃至第５項より選択される一の請求の範囲に於いて、R^2が、水素原子、弗素原子又はメチル基であるベンズアミジン誘導体或いはそれらの薬理上許容される塩。

９．　請求の範囲第１項乃至第５項より選択される一の請求の範囲に於いて、R^2が、水素原子又は弗素原子であるベンズアミジン誘導体或いはそれらの薬理上許容される塩。

１０．請求の範囲第１項乃至第５項より選択される一の請求の範囲に於いて、R^2が、水素原子であるベンズアミジン誘導体或いはそれらの薬理上許容される塩。

１１．請求の範囲第１項乃至第１０項より選択される一の請求の範囲に於いて、R^3が、水素原子；C_1-C_4アルキル基；ヒドロキシC_1-C_4アルキル基、カルボキシC_1-C_4アルキル基若しくは（C_1-C_4アルコキシ）カルボニル（C_1-C_4アルキル）基；一般式

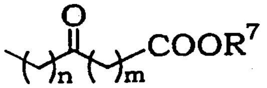


(II)

（式中、R^7はC_1-C_4アルキル基を示し、m及びnは、同一又は異なって、１乃至４の整数を示す。）を有する基；ベンジル基、ナフチルメチル基、ジフェニルメチル基若しくはフェネチル基；C_1-C_4アルカノイル基；ヒドロキシアセチル基、３－ヒドロキシプロピオニル基若しくは４－ヒドロキシブチリル基；メタンスルホニル基、エタンスルホニル基、プロパンスルホニル基、ブタンスルホニル基、ペンタンスルホニル基若しくはヘキサンスルホニル基；又は、（C_1-C_4アルコキシ）カルボニル基若しくはカルボキシル基で置換されたC_1-C_4アルキルスルホニル基であるベンズアミジン誘導体或いはそれらの薬理上許容される塩。

１２．請求の範囲第１項乃至第１０項より選択される一の請求の範囲に於いて、R^3が、水素原子；C_1-C_4アルキル基；２－ヒドロキシエチル基、カルボキシメチル基、メトキシカルボニルメチル基、エトキシカルボニルメチル基、プロポキシカルボニル

メチル基若しくはブトキシカルボニルメチル基；一般式



(II)

（式中、R^7はメチル基若しくはエチル基を示し、m及びnは、同一又は異なって、１若しくは２を示す。）を有する基；ベンジル基若しくはフェネチル基；ホルミル基若しくはアセチル基；ヒドロキシアセチル基；メタンスルホニル基、エタンスルホニル基若しくはブタンスルホニル基；又は、（C_1-C_4アルコキシ）カルボニル基若しくはカルボキシル基で置換された、メタンスルホニル基若しくはエタンスルホニル基であるベンズアミジン誘導体或いはそれらの薬理上許容される塩。

１３． 請求の範囲第１項乃至第１０項より選択される一の請求の範囲に於いて、R^3が、水素原子、メチル基、エチル基、イソプロピル基、２－ヒドロキシエチル基、カルボキシメチル基、メトキシカルボニルメチル基、エトキシカルボニルメチル基、プロポキシカルボニルメチル基、ブトキシカルボニルメチル基、アセチル基、ヒドロキシアセチル基、メタンスルホニル基、エタンスルホニル基、ブタンスルホニル基、メトキシカルボニルメタンスルホニル基、エトキシカルボニルメタンスルホニル基、カルボキシメタンスルホニル基、２－メトキシカルボニルエタンスルホニル基、２－エトキシカルボニルエタンスルホニル基又は２－カルボキシエタンスルホニル基であるベンズアミジン誘導体或いはそれらの薬理上許容される塩。

１４． 請求の範囲第１項乃至第１０項より選択される一の請求の範囲に於いて、R^3が、イソプロピル基、２－ヒドロキシエチル基、カルボキシメチル基、メトキシカルボニルメチル基、エトキシカルボニルメチル基、エタンスルホニル基、メトキシカルボニルメタンスルホニル基、エトキシカルボニルメタンスルホニル基、カルボキシメタンスルホニル基、２－メトキシカルボニルエタンスルホニル基、２－エトキシカルボニルエタンスルホニル基又は２－カルボキシエタンスルホニル基であるベンズア

ミジン誘導体或いはそれらの薬理上許容される塩。

１５． 請求の範囲第１項乃至第１０項より選択される一の請求の範囲に於いて、R^3が、イソプロピル基、カルボキシメチル基、エトキシカルボニルメチル基、エトキシカルボニルメタンスルホニル基又はカルボキシメタンスルホニル基であるベンズアミジン誘導体或いはそれらの薬理上許容される塩。

１６． 請求の範囲第１項乃至第１０項より選択される一の請求の範囲に於いて、R^3が、エトキシカルボニルメタンスルホニル基又はカルボキシメタンスルホニル基であるベンズアミジン誘導体或いはそれらの薬理上許容される塩。

１７． 請求の範囲第１項乃至第１６項より選択される一の請求の範囲に於いて、R^4及びR^5が、同一又は異なって、水素原子、弗素原子、塩素原子、臭素原子、C_1-C_4アルキル基、フルオロメチル基、ジフルオロメチル基、トリフルオロメチル基、２－フルオロエチル基、２，２－ジフルオロエチル基、２，２，２－トリフルオロエチル基、C_1-C_4アルコキシ基、カルボキシル基、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、カルバモイル基、メチルカルバモイル基又はＮ，Ｎ－ジメチルカルバモイル基であるベンズアミジン誘導体或いはそれらの薬理上許容される塩。

１８． 請求の範囲第１項乃至第１６項より選択される一の請求の範囲に於いて、R^4が、水素原子、弗素原子、塩素原子又はトリフルオロメチル基であり、

R^5が、水素原子、弗素原子、塩素原子、臭素原子、C_1-C_4アルキル基、フルオロメチル基、ジフルオロメチル基、トリフルオロメチル基、２－フルオロエチル基、２，２－ジフルオロエチル基、２，２，２－トリフルオロエチル基、C_1-C_4アルコキシ基、カルボキシル基、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、カルバモイル基、メチルカルバモイル基又はＮ，Ｎ－ジメチルカルバモイル基であるベンズアミジン誘導体或いはそれらの薬理上許容される塩。

１９．請求の範囲第１項乃至第１６項より選択される一の請求の範囲に於いて、R^4が、水素原子、弗素原子又は塩素原子であり、

R^5が、水素原子、弗素原子、塩素原子、臭素原子、メチル基、エチル基、トリフルオロメチル基、メトキシ基、エトキシ基又はカルバモイル基であるベンズアミジン誘導体或いはそれらの薬理上許容される塩。

２０．請求の範囲第１項乃至第１６項より選択される一の請求の範囲に於いて、R^4が、水素原子であり、

R^5が、水素原子、弗素原子、塩素原子、メチル基、トリフルオロメチル基又はカルバモイル基であるベンズアミジン誘導体或いはそれらの薬理上許容される塩。

２１．請求の範囲第１項乃至第１６項より選択される一の請求の範囲に於いて、R^4が、水素原子であり、

R^5が、水素原子、塩素原子、メチル基又はカルバモイル基であるベンズアミジン誘導体或いはそれらの薬理上許容される塩。

２２．請求の範囲第１項乃至第２１項より選択される一の請求の範囲に於いて、R^6が、１－アセトイミドイルピペリジン－４－イル基であるベンズアミジン誘導体或いはそれらの薬理上許容される塩。

２３．請求の範囲第１項より選択される下記群の化合物或いはそれらの薬理上許容される塩：

N－［4－（1－アセトイミドイルピペリジン－4－イルオキシ）フェニル］－N－［3－（3－アミジノフェニル）－2－（E）－プロペニル］スルファモイル酢酸エチル、

N－［4－（1－アセトイミドイルピペリジン－4－イルオキシ）－3－クロロフェニル］－N－［3－（3－アミジノフェニル）－2－（E）－プロペニル］スルファモイル酢酸エチル、

N－［4－（1－アセトイミドイルピペリジン－4－イルオキシ）－3－メチルフェニル］－N－［3－（3－アミジノフェニル）－2－（E）－プロペニル］スルファモイル酢酸エチル、

N－［4－（1－アセトイミドイルピペリジン－4－イルオキシ）－3－カルバモイルフェニル］－N－［3－（3－アミジノフェニル）－2－（E）－プロペニル］スルファモイル酢酸エチル、

N－［4－（1－アセトイミドイルピペリジン－4－イルオキシ）フェニル］－N－［3－（3－アミジノフェニル）－2－（E）－プロペニル］スルファモイル酢酸、

N－［4－（1－アセトイミドイルピペリジン－4－イルオキシ）－3－フルオロフェニル］－N－［3－（3－アミジノフェニル）－2－（E）－プロペニル］スルファモイル酢酸、

N－［4－（1－アセトイミドイルピペリジン－4－イルオキシ）－3－クロロフェニル］－N－［3－（3－アミジノフェニル）－2－（E）－プロペニル］スルファモイル酢酸、

N－［4－（1－アセトイミドイルピペリジン－4－イルオキシ）－3－メチルフェニル］－N－［3－（3－アミジノフェニル）－2－（E）－プロペニル］スルファモイル酢酸、

N－［4－（1－アセトイミドイルピペリジン－4－イルオキシ）－3－トリフルオロメチルフェニル］－N－［3－（3－アミジノフェニル）－2－（E）－プロペニル］スルファモイル酢酸、

N－［4－（1－アセトイミドイルピペリジン－4－イルオキシ）－3－カルバモイルフェニル］－N－［3－（3－アミジノフェニル）－2－（E）－プロペニル］スルファモイル酢酸、

N－［4－（1－アセトイミドイルピペリジン－4－イルオキシ）－3，5－ジクロロフェニル］－N－［3－（3－アミジノフェニル）－2－（E）－プロペニル］スルファモイル酢酸エチル、

N－［4－（1－アセトイミドイルピペリジン－4－イルオキシ）－3，5－ジクロロフェニル］－N－［3－（3－アミジノフェニル）－2－（E）－プロペニル］

スルファモイル酢酸、及び、

Ｎ－［４－（１－アセトイミドイルピペリジン－４－イルオキシ）フェニル］－Ｎ－［３－（３－アミジノフェニル）－２－フルオロ－２－（Ｅ）－プロペニル］スルファモイル酢酸。

２４． 請求の範囲第１項乃至第２３項より選択される一の請求の範囲に記載のベンズアミジン誘導体又はその薬理上許容される塩の治療有効量を含有する医薬組成物。

２５． 請求の範囲第１項乃至第２３項より選択される一の請求の範囲に記載のベンズアミジン誘導体又はその薬理上許容される塩の治療有効量を含有する、血液凝固性疾患の予防又は治療の為の組成物。

２６． 請求の範囲第１項乃至第２３項より選択される一の請求の範囲に記載のベンズアミジン誘導体又はその薬理上許容される塩の治療有効量を含有する、血栓性疾患の予防又は治療の為の組成物。

２７． 請求の範囲第１項乃至第２３項より選択される一の請求の範囲に記載のベンズアミジン誘導体又はその薬理上許容される塩の治療有効量を含有する、脳梗塞の予防又は治療の為の組成物。

２８． 請求の範囲第１項乃至第２３項より選択される一の請求の範囲に記載のベンズアミジン誘導体又はその薬理上許容される塩の治療有効量を含有する、心筋梗塞の予防又は治療の為の組成物。

２９． 請求の範囲第１項乃至第２３項より選択される一の請求の範囲に記載のベンズアミジン誘導体又はその薬理上許容される塩の治療有効量を含有する、末梢循環障害の予防又は治療の為の組成物。

３０．　血液凝固性疾患の予防又は治療の為の医薬を製造する為の、請求の範囲第１項乃至第２３項より選択される一の請求の範囲に記載のベンズアミジン誘導体又はその薬理上許容される塩の使用。

３１．　血栓性疾患の予防又は治療の為の医薬を製造する為の、請求の範囲第１項乃至第２３項より選択される一の請求の範囲に記載のベンズアミジン誘導体又はその薬理上許容される塩の使用。

３２．　脳梗塞の予防又は治療の為の医薬を製造する為の、請求の範囲第１項乃至第２３項より選択される一の請求の範囲に記載のベンズアミジン誘導体又はその薬理上許容される塩の使用。

３３．　心筋梗塞の予防又は治療の為の医薬を製造する為の、請求の範囲第１項乃至第２３項より選択される一の請求の範囲に記載のベンズアミジン誘導体又はその薬理上許容される塩の使用。

３４．末梢循環障害の予防又は治療の為の医薬を製造する為の、請求の範囲第１項乃至第２３項より選択される一の請求の範囲に記載のベンズアミジン誘導体又はその薬理上許容される塩の使用。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP00/07469

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
Int.Cl^7 C07D207/12, C07D211/46, A61K31/40, A61K31/445, A61P7/02, A61P9/10

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
Int.Cl^7 C07D207/12, C07D211/46, A61K31/40, A61K31/445, A61P7/02, A61P9/10

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CA(STN), REGISTRY(STN), WPIDS(STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO, 9831661, A (Ajinomoto Co., Inc.), 23 July, 1998 (23.07.98), entire description & EP, 976722, A	1-34
P,A	WO, 0047554, A (COR THERAPEUTICS INC.), 17 August, 2000 (17.08.00), entire description (Family: none)	1-34

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier document but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search 15 November, 2000 (15.11.00)	Date of mailing of the international search report 28 November, 2000 (28.11.00)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office Facsimile No.	Authorized officer Telephone No.

国際調査報告	国際出願番号　ＰＣＴ／ＪＰ００／０７４６９

Ａ．　発明の属する分野の分類（国際特許分類（ＩＰＣ））

Ｉｎｔ　ｃｌ７　Ｃ０７Ｄ２０７／１２，Ｃ０７Ｄ２１１／４６，Ａ６１Ｋ３１／４０，Ａ６１Ｋ３１／４４５，Ａ６１Ｐ７／０２，Ａ６１Ｐ９／１０

Ｂ．　調査を行った分野

調査を行った最小限資料（国際特許分類（ＩＰＣ））

Ｉｎｔ　ｃｌ７　Ｃ０７Ｄ２０７／１２，Ｃ０７Ｄ２１１／４６，Ａ６１Ｋ３１／４０，Ａ６１Ｋ３１／４４５，Ａ６１Ｐ７／０２，Ａ６１Ｐ９／１０

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語）

ＣＡ（ＳＴＮ），ＲＥＧＩＳＴＲＹ（ＳＴＮ），ＷＰＩＤＳ（ＳＴＮ）

Ｃ．　関連すると認められる文献

引用文献のカテゴリー＊	引用文献名　及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する請求の範囲の番号
Ａ	ＷＯ，９８３１６６１，Ａ（味の素株式会社）２３．７月．１９９８（２３．０７．９８）文献全体　＆　ＥＰ，９７６７２２，Ａ	１－３４
Ｐ、Ａ	ＷＯ，００４７５５４，Ａ（ＣＯＲ　ＴＨＥＲＡＰＥＵＴＩＣＳ　ＩＮＣ．）１７．８月．２０００（１７．０８．００）文献全体 （ファミリーなし）	１－３４

□　Ｃ欄の続きにも文献が列挙されている。　　□　パテントファミリーに関する別紙を参照。

＊　引用文献のカテゴリー
「Ａ」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「Ｅ」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「Ｌ」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）
「Ｏ」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「Ｐ」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献
「Ｔ」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「Ｘ」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Ｙ」特に関連のある文献であって、当該文献と他の１以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「＆」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日 １５．１１．００	国際調査報告の発送日 28.11.00
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁（ＩＳＡ／ＪＰ） 郵便番号１００－８９１５ 東京都千代田区霞が関三丁目４番３号	特許庁審査官（権限のある職員）　４Ｐ　８６１５ 内藤　伸一 電話番号　０３－３５８１－１１０１　内線　３４９２

ピペリジン－４－イル基を示す。］を有するベンズアミジン誘導体或いはそれらの薬理上許容される塩。

２．　請求の範囲第１項に於いて、R^1が、水素原子、弗素原子、塩素原子、臭素原子、C_1-C_4アルキル基又は水酸基であるベンズアミジン誘導体或いはそれらの薬理上許容される塩。

３．　請求の範囲第１項に於いて、R^1が、水素原子、弗素原子、塩素原子、メチル基、エチル基又は水酸基であるベンズアミジン誘導体或いはそれらの薬理上許容される塩。

４．　請求の範囲第１項に於いて、R^1が、水素原子、弗素原子、メチル基又は水酸基であるベンズアミジン誘導体或いはそれらの薬理上許容される塩。

５．　請求の範囲第１項に於いて、R^1が、水素原子又は水酸基であるベンズアミジン誘導体或いはそれらの薬理上許容される塩。

６．　請求の範囲第１項乃至第５項より選択される一の請求の範囲に於いて、R^2が、水素原子、弗素原子、塩素原子、臭素原子又はC_1-C_4アルキル基であるベンズアミジン誘導体或いはそれらの薬理上許容される塩。

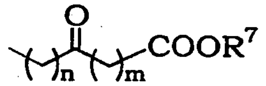
７．　請求の範囲第１項乃至第５項より選択される一の請求の範囲に於いて、R^2が、水素原子、弗素原子、塩素原子、メチル基又はエチル基であるベンズアミジン誘導体或いはそれらの薬理上許容される塩。

８．　請求の範囲第１項乃至第５項より選択される一の請求の範囲に於いて、R^2が、水素原子、弗素原子又はメチル基であるベンズアミジン誘導体或いはそれらの薬理上許容される塩。

９．　請求の範囲第１項乃至第５項より選択される一の請求の範囲に於いて、R^2が、水素原子又は弗素原子であるベンズアミジン誘導体或いはそれらの薬理上許容される塩。

１０．　請求の範囲第１項乃至第５項より選択される一の請求の範囲に於いて、R^2が、水素原子であるベンズアミジン誘導体或いはそれらの薬理上許容される塩。

１１．　請求の範囲第１項乃至第１０項より選択される一の請求の範囲に於いて、R^3が、水素原子；C_1-C_4アルキル基；ヒドロキシC_1-C_4アルキル基、カルボキシC_1-C_4アルキル基若しくは（C_1-C_4アルコキシ）カルボニル（C_1-C_4アルキル）基；一般式

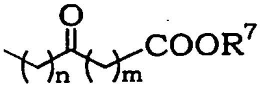


(II)

（式中、R^7はC_1-C_4アルキル基を示し、m及びnは、同一又は異なって、１乃至４の整数を示す。）を有する基；ベンジル基、ナフチルメチル基、ジフェニルメチル基若しくはフェネチル基；C_1-C_4アルカノイル基；ヒドロキシアセチル基、３－ヒドロキシプロピオニル基若しくは４－ヒドロキシブチリル基；メタンスルホニル基、エタンスルホニル基、プロパンスルホニル基、ブタンスルホニル基、ペンタンスルホニル基若しくはヘキサンスルホニル基；又は、（C_1-C_4アルコキシ）カルボニル基若しくはカルボキシル基で置換されたC_1-C_4アルキルスルホニル基であるベンズアミジン誘導体或いはそれらの薬理上許容される塩。

１２．　請求の範囲第１項乃至第１０項より選択される一の請求の範囲に於いて、R^3が、水素原子；C_1-C_4アルキル基；２－ヒドロキシエチル基、カルボキシメチル基、メトキシカルボニルメチル基、エトキシカルボニルメチル基、プロポキシカルボニル

メチル基若しくはブトキシカルボニルメチル基；一般式



(II)

（式中、R^7はメチル基若しくはエチル基を示し、m及びnは、同一又は異なって、１若しくは２を示す。）を有する基；ベンジル基若しくはフェネチル基；ホルミル基若しくはアセチル基；ヒドロキシアセチル基；メタンスルホニル基、エタンスルホニル基若しくはブタンスルホニル基；又は、（C_1－C_4アルコキシ）カルボニル基若しくはカルボキシル基で置換された、メタンスルホニル基若しくはエタンスルホニル基であるベンズアミジン誘導体或いはそれらの薬理上許容される塩。

１３．請求の範囲第１項乃至第１０項より選択される一の請求の範囲に於いて、R^3が、水素原子、メチル基、エチル基、イソプロピル基、２－ヒドロキシエチル基、カルボキシメチル基、メトキシカルボニルメチル基、エトキシカルボニルメチル基、プロポキシカルボニルメチル基、ブトキシカルボニルメチル基、アセチル基、ヒドロキシアセチル基、メタンスルホニル基、エタンスルホニル基、ブタンスルホニル基、メトキシカルボニルメタンスルホニル基、エトキシカルボニルメタンスルホニル基、カルボキシメタンスルホニル基、２－メトキシカルボニルエタンスルホニル基、２－エトキシカルボニルエタンスルホニル基又は２－カルボキシエタンスルホニル基であるベンズアミジン誘導体或いはそれらの薬理上許容される塩。

１４．請求の範囲第１項乃至第１０項より選択される一の請求の範囲に於いて、R^3が、イソプロピル基、２－ヒドロキシエチル基、カルボキシメチル基、メトキシカルボニルメチル基、エトキシカルボニルメチル基、エタンスルホニル基、メトキシカルボニルメタンスルホニル基、エトキシカルボニルメタンスルホニル基、カルボキシメタンスルホニル基、２－メトキシカルボニルエタンスルホニル基、２－エトキシカルボニルエタンスルホニル基又は２－カルボキシエタンスルホニル基であるベンズア

ミジン誘導体或いはそれらの薬理上許容される塩。

１５．請求の範囲第１項乃至第１０項より選択される一の請求の範囲に於いて、R^3が、イソプロピル基、カルボキシメチル基、エトキシカルボニルメチル基、エトキシカルボニルメタンスルホニル基又はカルボキシメタンスルホニル基であるベンズアミジン誘導体或いはそれらの薬理上許容される塩。

１６．請求の範囲第１項乃至第１０項より選択される一の請求の範囲に於いて、R^3が、エトキシカルボニルメタンスルホニル基又はカルボキシメタンスルホニル基であるベンズアミジン誘導体或いはそれらの薬理上許容される塩。

１７．請求の範囲第１項乃至第１６項より選択される一の請求の範囲に於いて、R^4及びR^5が、同一又は異なって、水素原子、弗素原子、塩素原子、臭素原子、C_1-C_4アルキル基、フルオロメチル基、ジフルオロメチル基、トリフルオロメチル基、２－フルオロエチル基、２，２－ジフルオロエチル基、２，２，２－トリフルオロエチル基、C_1-C_4アルコキシ基、カルボキシル基、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、カルバモイル基、メチルカルバモイル基又はN，N－ジメチルカルバモイル基であるベンズアミジン誘導体或いはそれらの薬理上許容される塩。

１８．請求の範囲第１項乃至第１６項より選択される一の請求の範囲に於いて、R^4が、水素原子、弗素原子、塩素原子又はトリフルオロメチル基であり、

R^5が、水素原子、弗素原子、塩素原子、臭素原子、C_1-C_4アルキル基、フルオロメチル基、ジフルオロメチル基、トリフルオロメチル基、２－フルオロエチル基、２，２－ジフルオロエチル基、２，２，２－トリフルオロエチル基、C_1-C_4アルコキシ基、カルボキシル基、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、カルバモイル基、メチルカルバモイル基又はN，N－ジメチルカルバモイル基であるベンズアミジン誘導体或いはそれらの薬理上許容される塩。

１９．請求の範囲第１項乃至第１６項より選択される一の請求の範囲に於いて、R^4が、水素原子、弗素原子又は塩素原子であり、

R^5が、水素原子、弗素原子、塩素原子、臭素原子、メチル基、エチル基、トリフルオロメチル基、メトキシ基、エトキシ基又はカルバモイル基であるベンズアミジン誘導体或いはそれらの薬理上許容される塩。

２０．請求の範囲第１項乃至第１６項より選択される一の請求の範囲に於いて、R^4が、水素原子であり、

R^5が、水素原子、弗素原子、塩素原子、メチル基、トリフルオロメチル基又はカルバモイル基であるベンズアミジン誘導体或いはそれらの薬理上許容される塩。

２１．請求の範囲第１項乃至第１６項より選択される一の請求の範囲に於いて、R^4が、水素原子であり、

R^5が、水素原子、塩素原子、メチル基又はカルバモイル基であるベンズアミジン誘導体或いはそれらの薬理上許容される塩。

２２．請求の範囲第１項乃至第２１項より選択される一の請求の範囲に於いて、R^6が、１－アセトイミドイルピペリジン－４－イル基であるベンズアミジン誘導体或いはそれらの薬理上許容される塩。

２３．請求の範囲第１項より選択される下記群の化合物或いはそれらの薬理上許容される塩：

Ｎ－［４－（１－アセトイミドイルピペリジン－４－イルオキシ）フェニル］－Ｎ－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（Ｅ）－プロペニル］スルファモイル酢酸エチル、

Ｎ－［４－（１－アセトイミドイルピペリジン－４－イルオキシ）－３－クロロフェニル］－Ｎ－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（Ｅ）－プロペニル］スルファモイル酢酸エチル、

N－［4－（1－アセトイミドイルピペリジン－4－イルオキシ）－3－メチルフェニル］－N－［3－（3－アミジノフェニル）－2－（E）－プロペニル］スルファモイル酢酸エチル、

N－［4－（1－アセトイミドイルピペリジン－4－イルオキシ）－3－カルバモイルフェニル］－N－［3－（3－アミジノフェニル）－2－（E）－プロペニル］スルファモイル酢酸エチル、

N－［4－（1－アセトイミドイルピペリジン－4－イルオキシ）フェニル］－N－［3－（3－アミジノフェニル）－2－（E）－プロペニル］スルファモイル酢酸、

N－［4－（1－アセトイミドイルピペリジン－4－イルオキシ）－3－フルオロフェニル］－N－［3－（3－アミジノフェニル）－2－（E）－プロペニル］スルファモイル酢酸、

N－［4－（1－アセトイミドイルピペリジン－4－イルオキシ）－3－クロロフェニル］－N－［3－（3－アミジノフェニル）－2－（E）－プロペニル］スルファモイル酢酸、

N－［4－（1－アセトイミドイルピペリジン－4－イルオキシ）－3－メチルフェニル］－N－［3－（3－アミジノフェニル）－2－（E）－プロペニル］スルファモイル酢酸、

N－［4－（1－アセトイミドイルピペリジン－4－イルオキシ）－3－トリフルオロメチルフェニル］－N－［3－（3－アミジノフェニル）－2－（E）－プロペニル］スルファモイル酢酸、

N－［4－（1－アセトイミドイルピペリジン－4－イルオキシ）－3－カルバモイルフェニル］－N－［3－（3－アミジノフェニル）－2－（E）－プロペニル］スルファモイル酢酸、

N－［4－（1－アセトイミドイルピペリジン－4－イルオキシ）－3，5－ジクロロフェニル］－N－［3－（3－アミジノフェニル）－2－（E）－プロペニル］スルファモイル酢酸エチル、

N－［4－（1－アセトイミドイルピペリジン－4－イルオキシ）－3，5－ジクロロフェニル］－N－［3－（3－アミジノフェニル）－2－（E）－プロペニル］

スルファモイル酢酸、及び、

Ｎ－［４－（１－アセトイミドイルピペリジン－４－イルオキシ）フェニル］－Ｎ－［３－（３－アミジノフェニル）－２－フルオロ－２－（Ｅ）－プロペニル］スルファモイル酢酸。

２４． 請求の範囲第１項乃至第２３項より選択される一の請求の範囲に記載のベンズアミジン誘導体又はその薬理上許容される塩の治療有効量を含有する医薬組成物。

２５． 請求の範囲第１項乃至第２３項より選択される一の請求の範囲に記載のベンズアミジン誘導体又はその薬理上許容される塩の治療有効量を含有する、血液凝固性疾患の予防又は治療の為の組成物。

２６． 請求の範囲第１項乃至第２３項より選択される一の請求の範囲に記載のベンズアミジン誘導体又はその薬理上許容される塩の治療有効量を含有する、血栓性疾患の予防又は治療の為の組成物。

２７． 請求の範囲第１項乃至第２３項より選択される一の請求の範囲に記載のベンズアミジン誘導体又はその薬理上許容される塩の治療有効量を含有する、脳梗塞の予防又は治療の為の組成物。

２８． 請求の範囲第１項乃至第２３項より選択される一の請求の範囲に記載のベンズアミジン誘導体又はその薬理上許容される塩の治療有効量を含有する、心筋梗塞の予防又は治療の為の組成物。

２９． 請求の範囲第１項乃至第２３項より選択される一の請求の範囲に記載のベンズアミジン誘導体又はその薬理上許容される塩の治療有効量を含有する、末梢循環障害の予防又は治療の為の組成物。

３０．　血液凝固性疾患の予防又は治療の為の医薬を製造する為の、請求の範囲第１項乃至第２３項より選択される一の請求の範囲に記載のベンズアミジン誘導体又はその薬理上許容される塩の使用。

３１．　血栓性疾患の予防又は治療の為の医薬を製造する為の、請求の範囲第１項乃至第２３項より選択される一の請求の範囲に記載のベンズアミジン誘導体又はその薬理上許容される塩の使用。

３２．　脳梗塞の予防又は治療の為の医薬を製造する為の、請求の範囲第１項乃至第２３項より選択される一の請求の範囲に記載のベンズアミジン誘導体又はその薬理上許容される塩の使用。

３３．　心筋梗塞の予防又は治療の為の医薬を製造する為の、請求の範囲第１項乃至第２３項より選択される一の請求の範囲に記載のベンズアミジン誘導体又はその薬理上許容される塩の使用。

３４．末梢循環障害の予防又は治療の為の医薬を製造する為の、請求の範囲第１項乃至第２３項より選択される一の請求の範囲に記載のベンズアミジン誘導体又はその薬理上許容される塩の使用。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP00/07469

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
Int.Cl^7 C07D207/12, C07D211/46, A61K31/40, A61K31/445, A61P7/02, A61P9/10

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
Int.Cl^7 C07D207/12, C07D211/46, A61K31/40, A61K31/445, A61P7/02, A61P9/10

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CA(STN), REGISTRY(STN), WPIDS(STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO, 9831661, A (Ajinomoto Co., Inc.), 23 July, 1998 (23.07.98), entire description & EP, 976722, A	1-34
P,A	WO, 0047554, A (COR THERAPEUTICS INC.), 17 August, 2000 (17.08.00), entire description (Family: none)	1-34

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"E" earlier document but published on or after the international filing date	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"&" document member of the same patent family
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search 15 November, 2000 (15.11.00)	Date of mailing of the international search report 28 November, 2000 (28.11.00)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office Facsimile No.	Authorized officer Telephone No.

国際調査報告	国際出願番号　ＰＣＴ／ＪＰ００／０７４６９

Ａ．　発明の属する分野の分類（国際特許分類（ＩＰＣ））

Ｉｎｔ　ｃｌ７　Ｃ０７Ｄ２０７／１２，Ｃ０７Ｄ２１１／４６，Ａ６１Ｋ３１／４０，Ａ６１Ｋ３１／４４５，Ａ６１Ｐ７／０２，Ａ６１Ｐ９／１０

Ｂ．　調査を行った分野

調査を行った最小限資料（国際特許分類（ＩＰＣ））

Ｉｎｔ　ｃｌ７　Ｃ０７Ｄ２０７／１２，Ｃ０７Ｄ２１１／４６，Ａ６１Ｋ３１／４０，Ａ６１Ｋ３１／４４５，Ａ６１Ｐ７／０２，Ａ６１Ｐ９／１０

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語）

ＣＡ（ＳＴＮ），ＲＥＧＩＳＴＲＹ（ＳＴＮ），ＷＰＩＤＳ（ＳＴＮ）

Ｃ．　関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー＊	引用文献名　及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Ａ	ＷＯ，９８３１６６１，Ａ（味の素株式会社）２３．７月．１９９８（２３．０７．９８）文献全体　＆　ＥＰ，９７６７２２，Ａ	１－３４
Ｐ、Ａ	ＷＯ，００４７５５４，Ａ（ＣＯＲ　ＴＨＥＲＡＰＥＵＴＩＣＳ　ＩＮＣ．）１７．８月．２０００（１７．０８．００）文献全体（ファミリーなし）	１－３４

□　Ｃ欄の続きにも文献が列挙されている。　　□　パテントファミリーに関する別紙を参照。

＊　引用文献のカテゴリー
「Ａ」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「Ｅ」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「Ｌ」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）
「Ｏ」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「Ｐ」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献
「Ｔ」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「Ｘ」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Ｙ」特に関連のある文献であって、当該文献と他の１以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「＆」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日 １５．１１．００	国際調査報告の発送日 28.11.00
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁（ＩＳＡ／ＪＰ） 郵便番号１００－８９１５ 東京都千代田区霞が関三丁目４番３号	特許庁審査官（権限のある職員）　４Ｐ　８６１５ 内藤　伸一 電話番号　０３－３５８１－１１０１　内線　３４９２

様式ＰＣＴ／ＩＳＡ／２１０（第２ページ）（１９９８年７月）